

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2000年12月28日 (28.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 00/78730 A1(51) 国際特許分類: C07D 239/22, 239/20, 401/04, 401/12,  
A61K 31/505, 31/506, A61P 25/00, 25/28

Hajime) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/04107

(74) 代理人: 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.);  
〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2000年6月22日 (22.06.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平11/177493 1999年6月23日 (23.06.1999) JP  
特願平11/277717 1999年9月30日 (30.09.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大野誠治 (OHNO, Seiji) [JP/JP]. 岡嶋亜希子 (OKAJIMA, Akiko) [JP/JP]. 丹羽誠司 (NIWA, Seiji) [JP/JP]. 鬼頭守和 (KITO, Morikazu) [JP/JP]. 高原 章 (TAKAHARA, Akira) [JP/JP]. 小野幸胤 (ONO, Yukitsugu) [JP/JP]. 梶ヶ谷友希 (KAJIGAYA, Yuki) [JP/JP]. 武田智子 (TAKEDA, Tomoko) [JP/JP]. 小金井肇 (KOGANEI,

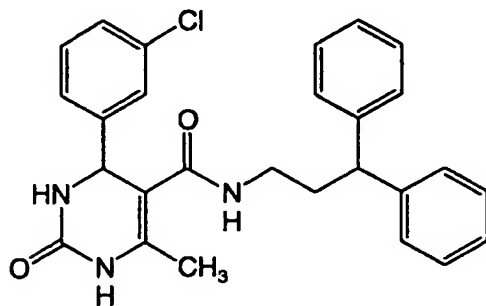
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL DIHYDROPYRIMIDINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規ジヒドロピリミジン誘導体



(I)

(57) Abstract: The dihydropyrimidine derivative of structural formula (I) and analogues thereof exhibit a selective inhibitory activity against N-type calcium channel and are useful as remedies for various diseases related to the calcium channel.

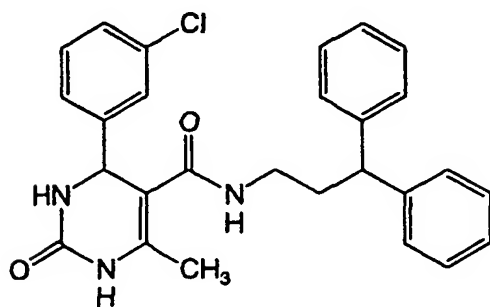
WO 00/78730 A1

[続葉有]



(57) 要約:

下記式のジヒドロピリミジン誘導体又はその類縁体は、N型カルシウムチャンネルに選択的な阻害活性を示し、これをN型カルシウムチャンネルに関与する各種疾病の治療薬として用いる。



## 明細書

## 新規ジヒドロピリミジン誘導体

## 発明の背景

本発明は新規なジヒドロピリミジン誘導体及び医薬品としてのジヒドロピリミジン誘導体の使用に関するものである。脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALS などの進行性脳変性疾患（progress neurodegenerative disease）、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛などの種々の痛み、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状などの病態時にN型カルシウムチャンネルの活性化が示されており、本発明の化合物はそのN型カルシウムチャンネル活性化に対する阻害作用を示し、これにより上記疾患の治療薬として有用な化合物を提供するものである。

カルシウムチャンネルは現在L、N、P、Q、R、T型サブタイプに分類され、各サブタイプは臓器特異的に分布している。特にN型カルシウムチャンネルは、中枢神経、末梢神経及び副腎髄質細胞に広く分布しており、神経細胞死、血中カテコラミン動態制御、知覚などの感覚制御に関与していることが知ら

れている。

N型カルシウムチャンネルを選択的に阻害するペプチド、オメガコノトキシンGVIAおよびそのオメガコノトキシンMVIIA は脳スライス標本からの興奮性神経伝達物質の放出を抑制し、動物実験においても脳血管障害時の神経細胞壊死の進展を防止することが確認されており、臨床的にN型カルシウムチャンネル阻害作用を持つ化合物は脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患（progress neurodegenerative disease）、頭部損傷による神経障害の治療に有効であると考えられている。また、オメガコノトキシンMVIIA はホルマリン惹起疼痛、ホットプレート疼痛、末梢神経ニューロパチーによる疼痛等を動物実験で抑制することが確認されていることから、臨床的に脊髄損傷、糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛などの種々の痛みにも有効であると考えられている。さらに、オメガコノトキシンGVIAは培養交感神経細胞からのカテコラミン放出、支配神経の電気刺激による摘出血管の収縮反応し、イヌ副腎随質からのカテコラミン分泌亢進等のを抑制することから、N型カルシウムチャンネル阻害作用を持つ化合物は臨床的に気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患に有効と考えられている（Neuropharmacol., 32, 1141(1993)）。

これまでN型カルシウムチャンネルに選択的に作用する幾つかのペプチド性および非ペプチド性の化合物が開示されているが（例えばWO 9313128、WO 984



9144、WO 9901437、WO 9901438、WO 9932446)、いずれも実際の薬剤としての使用には至っていない。また、これまでのN型カルシウムチャンネルに作用する化合物はN型以外のカルシウムチャンネルにも作用を示すものがあり(British Journal of Pharmacology, 122 (1) 37-42, 1997)、例えば降圧作用に非常に関連のあるL型カルシウムチャンネルに対しても拮抗作用を示す化合物はN型カルシウムチャンネル拮抗剤の適応症(脳卒中、神経痛、末期癌や脊髄損傷時の痛み止めなど)には禁忌であった。そのため、N型カルシウムチャンネルに選択的で且つ高活性な拮抗剤が強く望まれていた。さらに最近では患者に対するQOL (Quality of life)の向上が求められており、経口投与可能な薬剤が必要と考えられている。しかし、今まで公知になっているN型カルシウムチャンネル拮抗剤は、ペプチドであるが為に消化管で吸収されなかったり、化学的に不安定であるが為に消化管で分解されてしまったりと、この問題を解決するには不十分であった。

#### 発明の開示

本発明はN型カルシウムチャンネルに選択的に拮抗作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、N型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供することを目的とする。

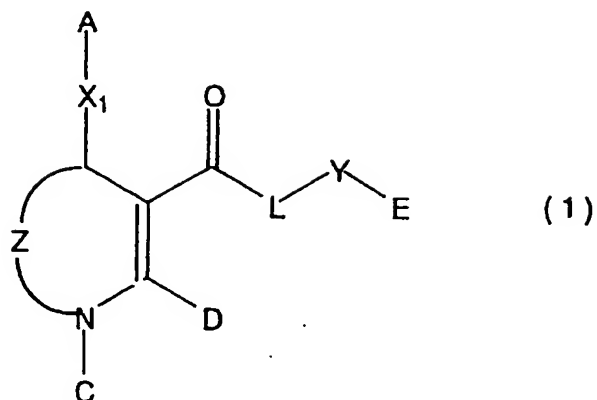
本発明は、又、化学的に安定で且つ経口投与可能なN型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤を提供することを目的とする。

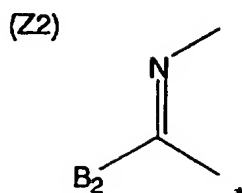
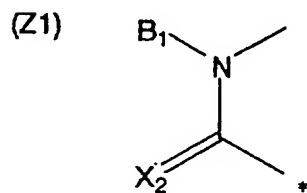
本発明は、又、医薬組成物を提供することを目的とする。

本発明者らは、上記の課題を解決するために、種々のジヒドロピリミジン誘導体を合成し、そのN型カルシウムチャンネル阻害活性（蛍光色素法で測定）とL型カルシウムチャンネル阻害活性（ラット摘出胸部大動脈標本のKCl拘縮に対する弛緩反応で測定）を調べた結果、ある特定の新規ジヒドロピリミジン誘導体を選択的に優れたN型カルシウムチャンネル拮抗作用を有することを見出した。そしてこれら化合物の物理化学的性質を調べた結果、特に酸性溶液中の安定性が増強し、本発明を完成するにいたった。

すなわち、本発明は、下記一般式（1）で示されるジヒドロピリミジン誘導体及び互変異性体、又は医薬的に許容しうる塩を提供する。

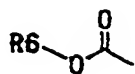


[[Zは、下記一般式 (Z 1) 又は (Z 2) で表される基を表し、\*側で窒素原子と結合し、

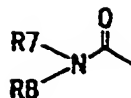


(式中、B 1 は水素原子、低級アルキル基 (但し鎖中にヘテロ原子を含んでも良い。)、低級アルキルカルボニル基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシカルボニル低級アルキル基または下記一般式 (3) 又は (4) で表される基を表し、

(3)



(4)



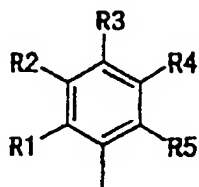
(式中R6 ~ R8 は水素原子、炭素数1~6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、環状アルキル基(但し、基中にヘテロ原子を含んでいてもよい)で置換されたアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ジアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、上記の鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、R7 と R8 は一緒になって環形成しても良く、この環はヘテロ原子を含んでいても良い。)

B2はアミノ基、低級アルキル基(但し鎖中にヘテロ原子を含んでも良い。)、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基を表し、

X 2は酸素原子、硫黄原子のいずれかを表し、)

Aは下記一般式(2)で表される基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基のいずれかを表し、

(2)

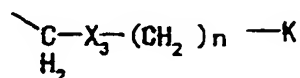


(式中R1、R2、R3、R4、R5はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルコキシ基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表す。)

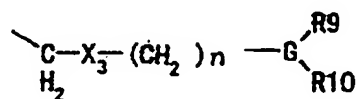
Cは水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基を表し、

Dは水素原子、低級アルキル基、ジメトキシメチル基、シアノ基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基または下記一般式(5)又は(6)で表される基を表し、

(5)



(6)

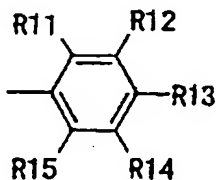


(式中X<sub>3</sub>はO、S、N-R<sub>8</sub>を表し、nは0～6の整数を表す。式(5)中、Kは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基を表す。また式(6)中、GはN又はC-Hを表し、R<sub>8</sub>～R<sub>10</sub>はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級ア

ルキル基、カルボキシ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、R 9 と R 1 0 は結合して環を形成しても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。)

E は水素原子、下記一般式 (7) で表される基、置換または無置換のヘテロアリール基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、モルホリン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピロリジノン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ピペリジノン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、ホモピペリジン-1-イル基、ホモピペラジン-1-イル基のいずれかを表し、

(7)



(式中 R 1 1 、 R 1 2 、 R 1 3 、 R 1 4 、 R 1 5 はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級

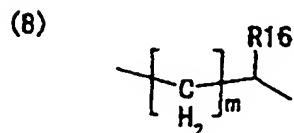
アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルコキシ基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アロイル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、または炭素数 3～8 の環状の飽和炭化水素基を表すが、場合により鎖中、及び/又は、環中にヘテロ原子を含んでも良い。)

X 1 は原子間結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、

L は  $>\text{N}-\text{F}$ 、酸素原子のいずれかを表し

(式中、F は水素原子、低級アルキル基 (但し鎖中にヘテロ原子を含んでも良い。)、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシカルボニル低級アルキル基を表す)、

Y は原子間結合、炭素数 1～6 の直鎖の飽和または不飽和の結合を有する炭化水素基 (但し、基中にヘテロ原子を含んでもよい) 或いは下記一般式 (8) で表される基、





(式中R 1 6は水素原子、炭素数1～6の直鎖、置換又は無置換の分岐または環状の飽和または不飽和の結合を有する炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、mは0～5の整数を表す。)]

本発明は、上記ジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、または医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供する。

本発明は、又、上記ジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤を提供する。

本発明は、又、上記一般式(1)で表されるジヒドロピリミジン誘導体及び

その互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩、及び担体及び／又は希釈剤を含有する医薬組成物を提供する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本明細書における低級アルキル基などの「低級」という語は、炭素数が1～6の基を意味する。アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アルキルチオ基、アルカノイル基等の成分としてのアルキル基は直鎖若しくは分岐鎖状であることができる。メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基、ペンチル基、ヘキシル基がそのようなアルキル基の例である。これらのうち、炭素数が1～3の基が好ましい。アリール低級アルキル基は例えばベンジル基等が挙げられる。ヘテロアリール低級アルキル基は例えばビリジルメチル基等が挙げられる。アリール低級アルコキシ基は例えばベンジルオキシ基等が挙げられる。ヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄等が挙げられる。ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示している。本明細書において、アリール基は、置換及び無置換のアリール基を意味し、好ましくはフェニル基及び置換されたフェニル基であり、ハロゲン、アルキル基及びアルコキシ基が特に置換基として好ましい。ヘテロアリール基は置換及び無置換のヘテロアリール基を意味し、好ましくはビリジル基、フリル基、チエニル基等と、置換されたビリジル基、フリル基、チエニル基等であり、ハロゲン、アルキル基及びアルコキシ基が特に置換基として好ましい。アロイル基の例としてはベンゾイル基、ビリ

ジルカルボニル基等が挙げられる。炭化水素基とは、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基を示している。飽和炭化水素基とはアルキル基を意味し、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基等がその例である。不飽和炭化水素基とは、アルケニル基、アルキニル基を意味し、アルケニル基としてはプロベニル基、ブテニル基、ペンテニル基等が挙げられる。アルキニル基としてはエチニル基、プロピニル基、ブチニル基等が挙げられる。環状の炭化水素基の例としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。鎖中にヘテロ原子を含んでも良い環状の炭化水素基の例としては、ビペリジル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基等が挙げられる。炭化水素基やアルキル基の鎖中または基中にヘテロ原子を含んでも良い基とは、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アルキルチオ基、アルコキシメチル基、アルキルアミノエチル基等が挙げられる。

一般式(1)においてB1で表される基における一般式(3)又は(4)で表される基中のR6～R8で表される基は、水素原子、炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、環状アルキル基(但し、基中にヘテロ原子を含んでいてもよい)で置換されたアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基

、アリール低級アルケニル基、ジアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、上記の鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、R7 と R8 は一緒になって環形成しても良く、この環はヘテロ原子を含んでいても良い。ここでの炭素数 1～6 の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、アリル基、ビニル基等が挙げられる。又、R 6～R 8 を表す基において、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基における置換基としては、上記一般式 (2) における R 1 から R 5 について記載したものと同様の置換基が挙げられる。

又、アミノ低級アルキル基としては 3-アミノプロピル基等、カルボキシ低級アルキル基としてはカルボキシメチル基等が挙げられる。

又、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ジアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基としては、3-フェニル-プロピル基、3-フェニル-2-プロペン-1-イル基、3,3-ジフェニルプロピル基、3-(ピリジン-2-イル)プロピル基、3-(ピリジン-2-イル)-2-プロペン-1-イル基等が挙げられる。

さらに、R 7 と R 8 は結合して環を形成しても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。ここでの環としては 3～8 員環を表し、ピペリジン-

1-イル基、ピペリジン-4-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジノン-1-イル基、ピロリジノン-1-イル基、ピペラジノン-1-イル基、モルホリン-4-イル基等が挙げられる。

B 1で表される基としては、水素原子、一般式(3)で表される基、一般式(4)で表される基が好ましく、特に水素原子が好ましい。一般式(3)及び一般式(4)におけるR 6～R 8としては、水素原子、炭素数1～6の直鎖の飽和炭化水素基(特にアルキル基)、アリール低級アルキル基(ここで、アリール基は置換されていてもよく、低級アルキル基はヘテロ原子を含んでいてもよい)、アリール低級アルケニル基、ジアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基が好ましい。B 1が低級アルキルオキシカルボニル低級アルキル基の場合、Lが酸素原子であり、Yが原子間結合であり、Eが水素原子であるのが好ましい。R 6～R 8が炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、置換または無置換のアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルケニル基、置換または無置換のアリール低級アルキル基、置換または無置換のアリール低級アルケニル基、置換または無置換のヘテロアリール低級アルキル基、置換または無置換のヘテロアリール低級アルケニル基の場合、Lが酸素原子であり、Yが原子間結合であり、Eが水素原子であるのが好ましい。

一般式(1)においてB 2を表す置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基における置換基としては、例えば、ハロゲン原子

(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

又、B2で表される基である低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基では、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルチオ基等が挙げられる。

B2で表される基としては、フェニル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基が好ましい。フェニル基、ピリジル基、メチルチオ基、アミノ基、メチル基がより好ましく、フェニル基が最も好ましい。

X2で表される基としては、酸素原子が好ましい。

上記一般式(1)において、Aで表される基である、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基は、無置換又は置換基を有するものを意味し、ここで置換基としては、一般式(2)における上記R1～R5で述べたのと同様の置換基などが挙げられる。

又、Aで表される基である、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基も無置換又は置換基を有するものを意味し、さらに複数の置換基を有する場合には、これらが一緒になって環を形成していてもよい。ここで、置換基としては、上記1-ナフチル基などに挙

げたものと同様の置換基が挙げられる。又、一緒になって形成する環としては、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、キノリン、イソキノリンなどが挙げられる。

Aで表される基としては、一般式(2)で表される基が好ましい。このうち、R<sub>1</sub>～R<sub>5</sub>のいずれか一つ又は二つがハロゲン原子、特に塩素であるのが好ましい。R<sub>1</sub>～R<sub>5</sub>の二つがハロゲン原子である場合、その一つはR<sub>4</sub>であり、もう一つがR<sub>3</sub>であるのが好ましい。R<sub>1</sub>～R<sub>5</sub>のいずれか一つがハロゲン原子、特に塩素であるのがより好ましい。R<sub>4</sub>が塩素であり、残りが水素であるのが最も好ましい。

上記一般式(1)において、Cで表される基としては水素原子が好ましい。

上記一般式(1)において、Dで表される基における一般式(5)で表されるKは、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基を表し、特に水素原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基が好ましい。又、Kを表す基において、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基における置換基としては、上記一般式(2)におけるR<sub>1</sub>からR<sub>5</sub>について記載したものと同様の置換基が挙げられる。

又、上記一般式(1)において、Dで表される基における(6)で表される基中のR<sub>9</sub>又はR<sub>10</sub>で表される基は、水素原子、炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、置換または無置換のアリール基

、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、R 9とR 10は結合して環を形成しても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。ここでの炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、アリル基、ビニル基等が挙げられ、メチル基、エチル基等が好ましい。又、R 9又はR 10を表す基において、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基における置換基としては、上記一般式(2)におけるR 1からR 5について記載したものと同様の置換基が挙げられる。

さらに、R 9とR 10は結合してGと共に環を形成しても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。ここでの環としては3～8員環を表し、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピペリジン-1-イル基、ピペリジン-4-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジノン-1-イル基、ピロリジノン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基等が挙げられる。



上記一般式 (1) において、Dで表される基としては、低級アルキル基、メトキシメチル基、2-アミノエトキシメチル基、2-ヒドロキシエトキシメチル基、2-カルボキシエトキシメチル基、一般式 (5) で表される基、又は、一般式 (6) で表される基が好ましい。低級アルキル基、一般式 (5) で表される基、一般式 (6) で表される基がより好ましい。特に、メチル基、一般式 (5) 中、X<sub>3</sub>が酸素原子、nが2又は3の整数、Kがハロゲン原子 (特に塩素原子が好ましい) である基、例えば2-クロロエトキシメチル、一般式 (6) 中、X<sub>3</sub>が酸素原子、nが0~3の整数 (特に2又は3)、R<sub>9</sub>とR<sub>10</sub>が結合して、G (GとしてはN又はC-Hが好ましい) と共に5~7員環を形成する基が好ましく、例えば、2-シクロヘキシルエトキシメチル基、2-ピペリジノエトキシメチル基が好ましい基として挙げられる。

Eで表される基としては、水素原子、一般式 (7) で表される基、及び置換または無置換のヘテロアリアル基が好ましく、一般式 (7) で表される基、及びチオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、イミダゾール-1-イル基が更に好ましく、特に一般式 (7) で表される基が好ましい。Eが水素原子の場合、Lが酸素原子であり、Yが原子間結合であるのが好ましい。

X<sub>1</sub>で表される基としては、原子間結合が好ましい。

Lで表される基としては、>N-Fが好ましい。Lが酸素原子の場合、ZがZ<sub>1</sub>であるのが好ましい。

Fで表される基としては、水素原子が好ましい。

Yで表される基としては、一般式(8)で表される基中、mが1～4の整数(特に1～3)であって、R<sup>16</sup>がアリール基(フェニル基が特に好ましい)、ヘテロアリール基、炭素数1～6の置換又は無置換の環状アルキル基(ヘテロ原子を含有していてもよい)で表される基、又は、炭素数3～4の飽和、若しくは不飽和結合を有する炭化水素基が好ましい。R<sup>16</sup>がアリール基である一般式(8)で表される基、又は、炭素数3～4の飽和、若しくは不飽和結合を有する炭化水素基であるのがより好ましい。特に、3,3-ジフェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、3-フェニル-2-プロペン-1-イル基が最も好ましい。Yが原子間結合の場合、Lが酸素原子であり、Eが水素原子であるのが好ましい。

本発明においては、さらに、一般式(1)において、ZがZ<sup>1</sup>であり、Lが>N-Fであるのが好ましい。

又、一般式(1)において、ZがZ<sup>1</sup>であり、Lが>N-Fである場合、Aが一般式(2)で表される基、B<sup>1</sup>が水素原子、X<sup>1</sup>が原子間結合であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、ZがZ<sup>1</sup>であり、Lが>N-Fである場合、Aが一般式(2)で表される基、B<sup>1</sup>が水素原子、X<sup>1</sup>が原子間結合、Eが一般式(7)で表される基、及びチオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、イミダゾール-1-イル基である

のが好ましい。

又、一般式(1)において、ZがZ<sub>1</sub>であり、Lが>N-Fである場合、Aが一般式(2)で表される基、B<sub>1</sub>、C及びFが水素原子、Eが一般式(7)で表される基、X<sub>1</sub>が原子間結合であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、ZがZ<sub>1</sub>であり、Lが>N-Fである場合、Aが一般式(2)で表される基、B<sub>1</sub>、C及びFが水素原子、Dが低級アルキル基、Eが一般式(7)で表される基、X<sub>1</sub>が原子間結合であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、ZがZ<sub>1</sub>であり、Lが>N-Fである場合、Aが一般式(2)で表される基、B<sub>1</sub>、C及びFが水素原子、Dが一般式(5)で表される基(但し、式中X<sub>3</sub>は酸素原子、nは1~3の整数)、Eが一般式(7)で表される基、X<sub>1</sub>が原子間結合であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、ZがZ<sub>1</sub>であり、Lが>N-Fである場合、Aが一般式(2)で表される基、B<sub>1</sub>、C及びFが水素原子、Dが一般式(6)で表される基(但し、式中X<sub>3</sub>は酸素原子、nは1~3の整数)、Eが一般式(7)で表される基、X<sub>1</sub>が原子間結合であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、ZがZ<sub>1</sub>であり、Lが>N-Fである場合、Aが一般式(2)で表される基、B<sub>1</sub>、C及びFが水素原子、Dが低級アルキル基、Eが一般式(7)で表される基、X<sub>1</sub>が原子間結合、Yが一般式(8)で表される基(但し、mは1~4の整数、R<sub>16</sub>は置換または無置換のアリール基を表す。)、または炭素数3~4の飽和、若しくは不飽和結合を有する炭化水素基であるのが好ましい。

本発明においては、さらに、一般式(1)において、ZがZ<sub>2</sub>であり、Lが>N-Fであるのが好ましい。

又、一般式(1)において、ZがZ<sub>2</sub>であり、Lが>N-Fである場合、Aが一般式(2)で表される基、Fが水素原子、X<sub>1</sub>が原子間結合であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、ZがZ<sub>2</sub>であり、Lが>N-Fである場合、Aが一般式(2)で表される基、Eが一般式(7)で表される基、Fが水素原子、X<sub>1</sub>が原子間結合であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、ZがZ<sub>2</sub>であり、Lが>N-Fである場合、Aが一般式(2)で表される基、Dが一般式(6)で表される基(但し、式中X<sub>3</sub>は酸素原子、nは2~3の整数を表す。)、Eが一般式(7)で表される基、Fが水素原子、X<sub>1</sub>が原子間結合であるのが好ましい。

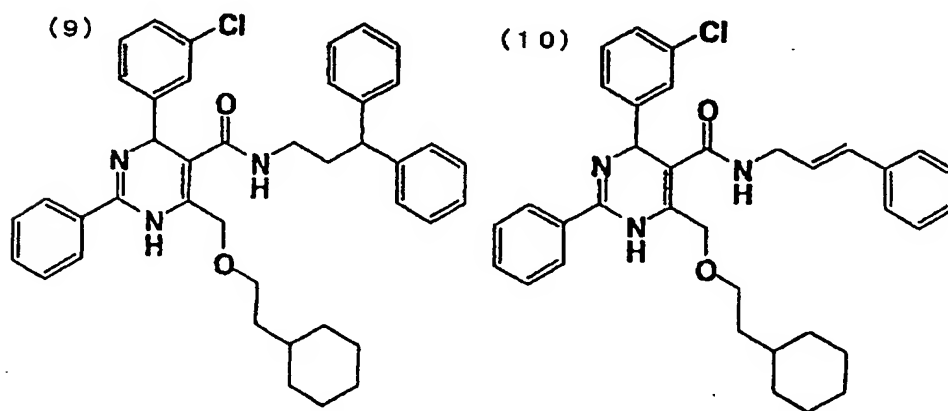
又、一般式(1)において、ZがZ<sub>2</sub>であり、Lが>N-Fである場合、Aが一般式(2)で表される基、Eが一般式(7)で表される基、Fが水素原子、X<sub>1</sub>が原子間結合、Yが一般式(8)で表される基(但し、mは1~4の整数、R<sub>16</sub>は置換または無置換のアリール基を表す。)であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、ZがZ<sub>2</sub>であり、Lが>N-Fである場合、Aが一般式(2)で表される基、Eが一般式(7)で表される基、Fが水素原子、X<sub>1</sub>が原子間結合、Yが炭素数3~4の不飽和結合を有する炭化水素基であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、ZがZ<sub>2</sub>であり、Lが>N-Fである場合、A

が一般式(2)で表される基、Dが一般式(6)で表される基(但し、式中X3は酸素原子、nは2~3の整数、R9とR10は結合して環を形成しGと共に5~7員環を表す。)、Eが一般式(7)で表される基、Fが水素原子、X1が原子間結合、Yが一般式(8)で表される基(但し、mは1~4の整数、R16は置換または無置換のアリール基を表す。)、若しくは炭素数3~4の不飽和結合を有する炭化水素基であるのが好ましい。

又、以下に記載の化合物(9)及び(10)で表されるジヒドロピリミジン誘導体又はその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

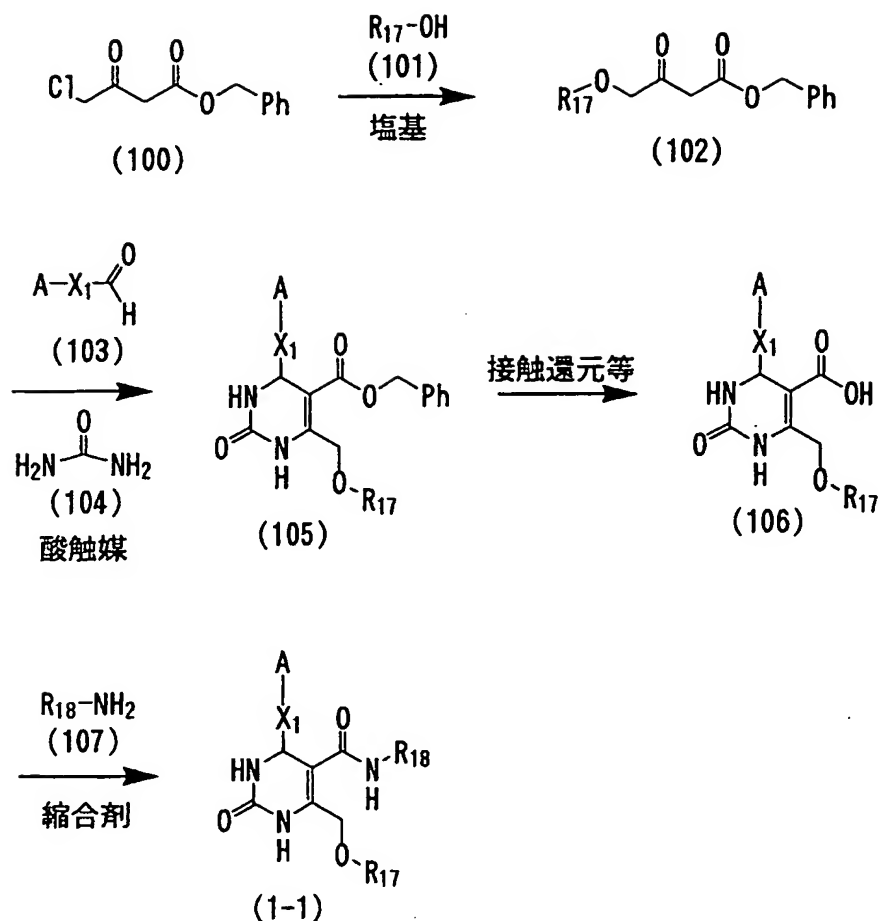


本発明のジヒドロピリミジン誘導体(1)は次に示した方法を用いることにより製造する事ができる。

例えば、一般式(1)において、ZがZ1であり、Lが>N-Fであり、B1、C及びFが水素原子、Dが一般式(5)または(6)(X3は酸素原子)

であるジヒドロピリミジン誘導体(1-1)は次のようにして製造することができる。

アルコール(101)と水素化ナトリウム等の塩基によって調整したアルコキサイドを4-クロロアセト酢酸ベンジルエステル(100)と反応させることにより、アルコキシアセト酢酸ベンジルエステル(102)を得ることができる。このアルコキシアセト酢酸ベンジルエステル(102)にアルデヒド(103)、尿素(104)、塩酸等の酸触媒存在下、Biginelli反応(Tetrahedron 49, 6937-6963, 1993)によりジヒドロピリミジン誘導体(105)を合成することができる。さらにこのジヒドロピリミジン誘導体(105)を例えば接触還元等に付しカルボン酸(106)へ変換後、アミン(107)と縮合し2-オキソジヒドロピリミジン誘導体(1-1)が得られる。



また、一般式(1)において、ZがZ1であり、Lが酸素原子であり、C及びFが水素原子、Dが低級アルキル基(例えばメチル基)であるジヒドロピリミジン誘導体(1-2)は次のようにして製造することができる。

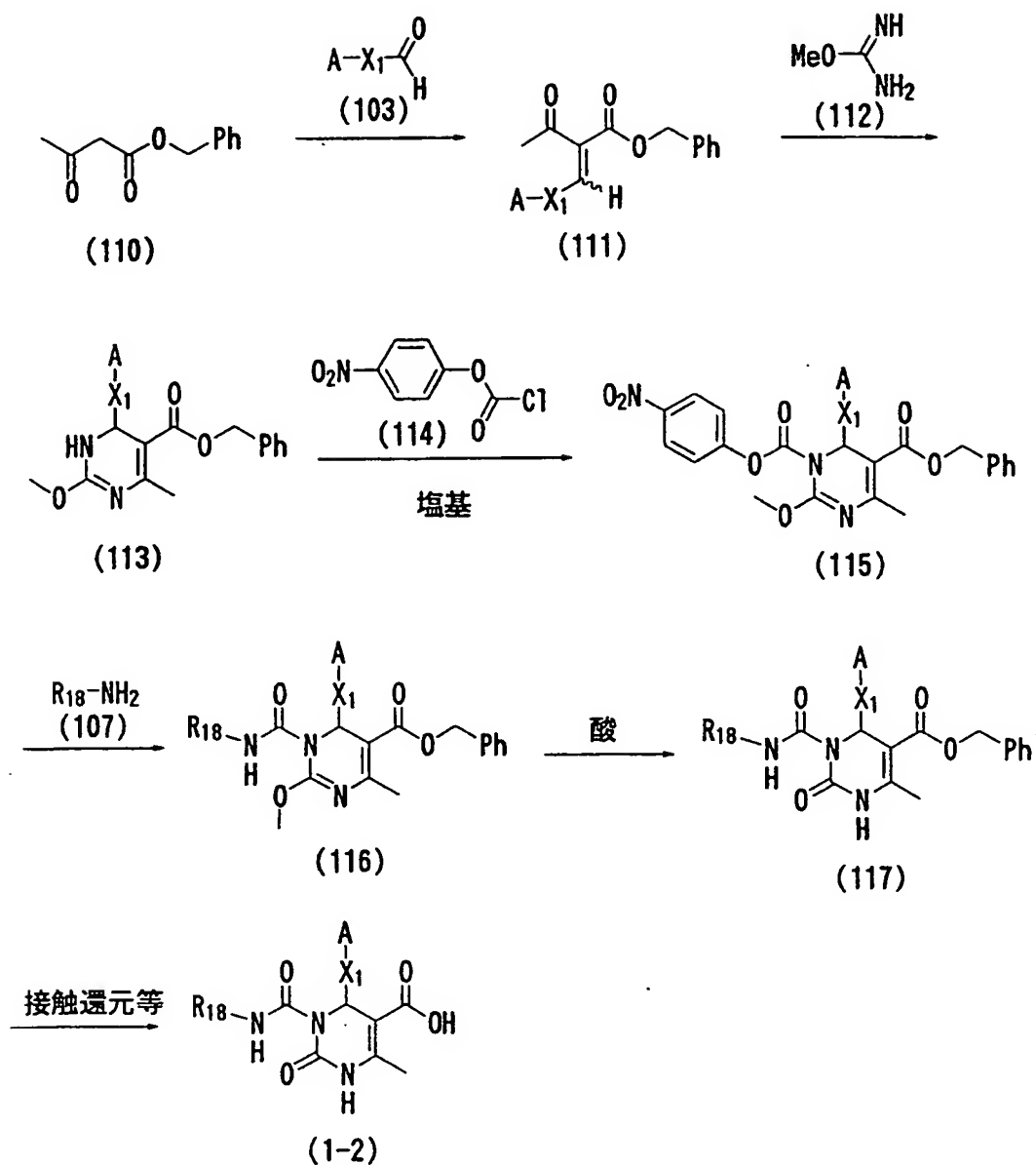
$\beta$ -ケトエステル(110)とアルデヒド(103)を脱水縮合する事により、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物(111)を得、この $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物(111)とO-メチルイソウレア(112)を反応させるこ

とにより、ジヒドロピリミジン誘導体（１１３）を得ることができる。

ここで使用する *O*-メチルイソウレアが塩酸塩等の状態にある場合は、塩基、例えば炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等により遊離アミンとする方が好ましい。

さらにこのジヒドロピリミジン誘導体（１１３）とクロロギ酸ニトロフェニルを塩基、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、水素化ナトリウム等存在下、反応させることによりカルバメート誘導体（１１５）を合成することができる。このカルバメート誘導体（１１５）にアミン（１０７）を作用させ、ウレア誘導体（１１６）が得られる。このウレア誘導体（１１６）に塩酸等を作用させることにより、２-オキソジヒドロピリミジン誘導体（１１７）を合成することができる。さらにこの２-オキソジヒドロピリミジン誘導体（１１７）を例えば接触還元等に付しベンジルエステルを除去することにより２-オキソジヒドロピリミジン誘導体（１-２）を得ることができる。

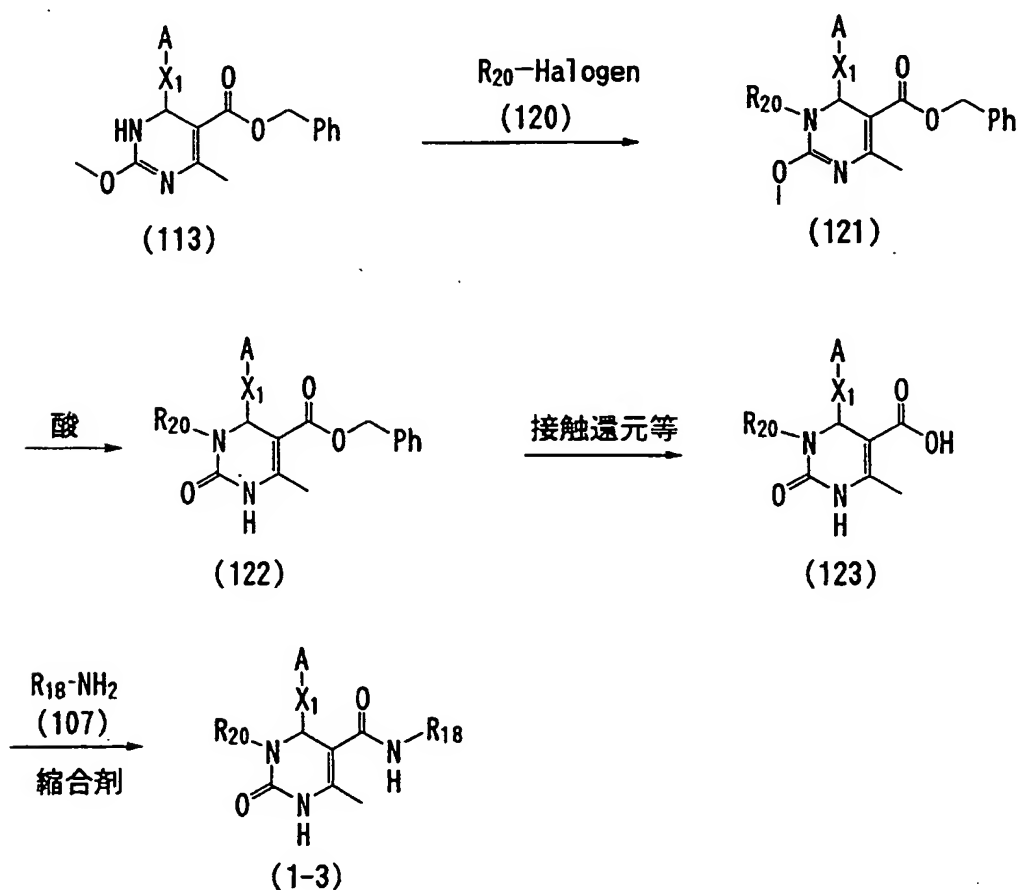




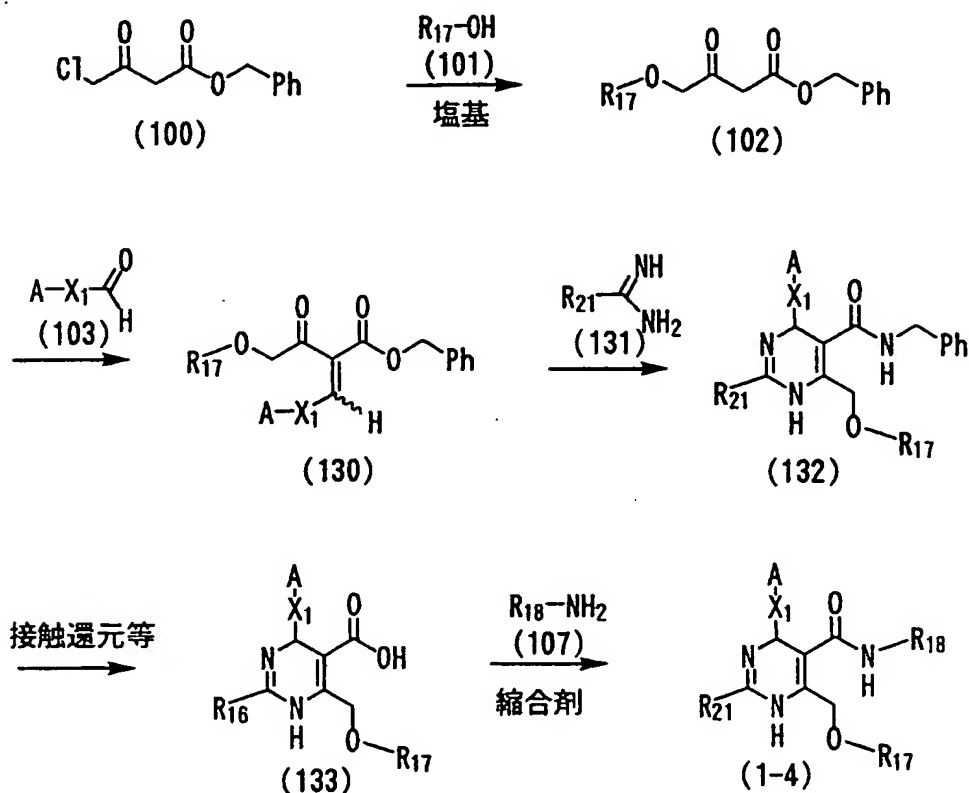
また、一般式 (1) において、Z が Z 1 であり、L が >N-F であり、C 及び F が水素原子、B 1 及び D が低級アルキル基 (例えばメチル基) であるジヒドロピリミジン誘導体 (1-3) は次のようにして製造することができる。

ジヒドロピリミジン誘導体 (113) に塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム等の存在下、アルキルハライド (120) 等を反応

させることにより、N置換3, 4-ジヒドロピリミジン誘導体(121)を得ることができる。このN置換3, 4-ジヒドロピリミジン誘導体(121)に塩酸等を作用させることにより、2-オキソジヒドロピリミジン誘導体(122)が得られる。この2-オキソジヒドロピリミジン誘導体(122)を例えば接触還元等に付しカルボン酸(123)へ変換後、アミン(107)と縮合し2-オキソジヒドロピリミジン誘導体(1-3)を得ることができる。



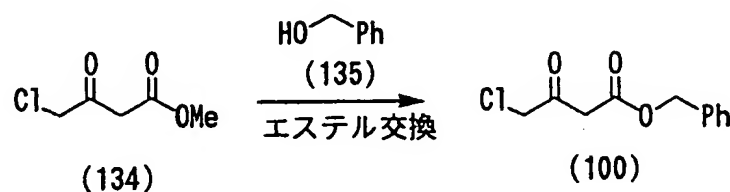
また、一般式（１）において、ＺがＺ２であり、Ｌが＞Ｎ－Ｆであり、Ｄが一般式（３）（Ｘ３は酸素原子）、Ｆが水素原子であるジヒドロピリミジン誘導体（１－４）は次の様にして製造することができる。



アルコール（１０１）と水素化ナトリウム等の塩基によって調整したアルコキシドを４－クロロアセト酢酸ベンジルエステル（１００）と反応させることにより、アルコキシアセト酢酸ベンジルエステル（１０２）を得ることがで

きる。このアルコキシアセト酢酸ベンジルエステル（１０２）とアルデヒド（１０３）を脱水縮合する事により得られる（１３０）を、アミジン誘導体（１３１）と反応させることによってジヒドロピリジミジン誘導体（１３２）が得られる。もしここで使用するアミジン誘導体が塩酸塩等の状態にある場合は、塩基、例えば炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等により遊離アミンとする方が好ましい。さらにジヒドロピリミジン誘導体（１３２）を例えば接触還元等に付しカルボン酸（１３３）へ変換後、アミン（１０７）と縮合しアミド誘導体（１－１）が得られる。

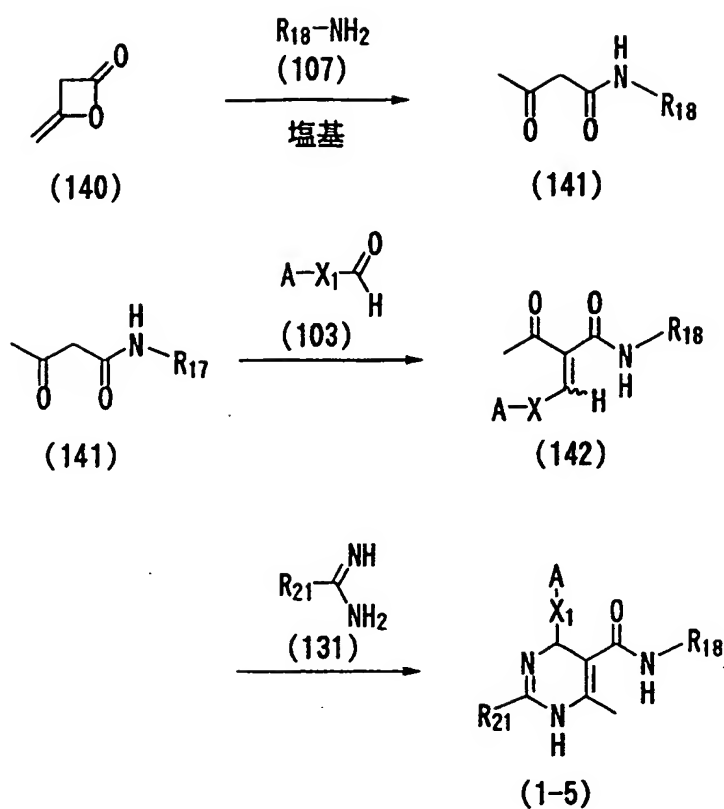
なお、出発原料として使用される４－クロロアセト酢酸ベンジルエステル（１００）は市販されている４－クロロアセト酢酸メチルエステル（１３４）をベンジルアルコール（１３５）とエステル交換することによって得られる。



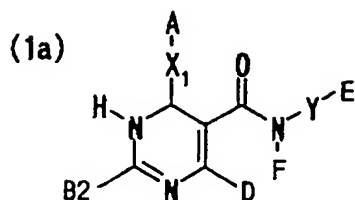
また、一般式（１）において、ZがZ<sub>2</sub>であり、Lが>N-Fであり、Dが低級アルキル基（例えばメチル基）、Fが水素原子であるジヒドロピリミジン誘導体（１－５）は次の様に製造することができる。

アミン（１０７）をトリエチルアミン等の塩基存在下、ジケテン（１４０）を反応させて、 $\beta$ -ケトカルボン酸アミド（１４１）を得、次にアルデヒド（１０３）と脱水縮合する事により $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物（１４２）を合成することができる。この $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物（１４２）に、アミジン誘導体を作用させることによりジヒドロピリミジン誘導体（１－５）を得ることができる。

ここで使用するアミジン誘導体が塩酸塩等の状態にある場合は、塩基、例えば炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等により遊離アミンとする方が好ましい。



本発明の一般式(1)で示される1,4-ジヒドロピリミジンには、一般式(1a)で示される3,4-ジヒドロピリミジンが互変異性体として考えられる。本発明で1,4-ジヒドロピリミジンとして示している化合物は、1,4-ジヒドロピリミジン、3,4-ジヒドロピリミジン及びその混合物が考えられる。また、一般式(1)で示される1,4-ジヒドロピリミジンは、不斉炭素を含む為、光学異性体も考えられるが、本発明で示している化合物はこの光学異性体も含んでいる。



本発明の一般式（１）で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであれば良く、例えばアンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、モルホリン、ピペリジン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げることができる。

一般式（１）で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、またはデボー剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。例えば錠剤は、本発明の有効成分であるジヒドロピリミジン誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたは磷酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスターチまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、

ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤と混合することによって得られる。

一般式(1)で示される化合物またはその塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤は脳梗塞、脳出血(クモ膜下出血を含む)などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患(progress neurodegenerative disease)、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛などの種々の痛み、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状の治療薬に利用できる。

上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で $1\mu\text{g}\sim 5\text{g}$ 、非経口投与の場合で $0.01\mu\text{g}\sim 1\text{g}$ を用いる。

#### 実施例

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例1 4-(3-クロロフェニル)-6-[(2-シクロヘキシルエトキシ)メチル]-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-2-フェニル-1,4-ジヒドロピリミジン



1) 4-(2-シクロヘキシルエトキシ)アセト酢酸 ベンジルエステルの合成

2-シクロヘキサンエタノール848mg (6.62mmol)をTHF 10mlに溶解し水素化ナトリウム(60%油性)530mg (13.2mmol)を氷冷下にて加え、40℃にて1時間攪拌した。4-クロロアセト酢酸ベンジルエステル1.00g (4.41mmol)をTHF 5mlに溶解し、氷冷下で1時間掛けて滴下し、室温にて2日間攪拌した。酢酸エチルを加え1規定塩酸、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 10:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 620mg (1.95mmol) 収率 44.2%

MS (ESI, m/z) 317 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.84-0.96 (3H, m), 1.12-1.26 (3H, m), 1.30-1.54 (2H, m), 1.66-1.70 (5H, m), 3.47 (2H, t), 3.58 (2H, s), 4.06 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.34-7.37 (5H, m)

2) 3-(3-クロロフェニル)-2-[2-(2-シクロヘキシルエトキシ)アセチル]アクリル酸ベンジルエステル(E:Z混合物)の合成

4-(2-シクロヘキシルエトキシ)アセト酢酸 ベンジルエステル620mg (1.95mmol)、3-クロロベンズアルデヒド292mg (1.95mmol)とピペリジン16.6mg (0.195mmol)を触媒量のp-トルエンスルホン酸の存在下でベンゼン30ml中、水を除きつつ6時間加

熱環流させた。減圧下でベンゼンを留去後、酢酸エチルを加え1規定塩酸、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し未精製のまま表題化合物を得た。

収量 670 mg (1.52 mmol) 収率 77.9%

MS (ESI, m/z) 440 (M<sup>+</sup>)

3) 4-(3-クロロフェニル)-6-[(2-シクロヘキシルエトキシ)メチル]-2-フェニル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

t-ブトキシカリウム 119 mg (1.06 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、氷冷下にてベンズアミジン塩酸塩 166 mg (1.06 mmol) を加え30分間攪拌した。3-(3-クロロフェニル)-2-[(2-(2-シクロヘキシルエトキシ)アセチル)アクリル酸ベンジルエステル (E:Z混合物) を DMF 5 ml に溶解して氷冷下にて加え、室温に戻しながら3時間攪拌した。触媒量のp-トルエンスルホン酸を加え100℃に加熱してさらに一晩攪拌した。減圧下でDMFを留去、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 10:1)で精製し表題化合物を得た。

。

収量 60.0 mg (0.110 mmol) 収率 13.5%

MS (ESI, m/z) 543 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.85-1.00 (2H, m), 1.12-1.26 (3H, m), 1.35-1.74 (8H,

m), 3.60-3.69 (2H, m), 4.79 (2H, dd), 5.12 (2H, dd), 5.85 (1H, s), 7.18-7.34 (10H, m), 7.43-7.48 (4H, m), 7.71-7.74 (2H, m), 8.23 (1H, s)

4) 4-(3-クロロフェニル)-6-[(2-シクロヘキシルエトキシ)メチル]-2-フェニル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-6-[(2-シクロヘキシルエトキシ)メチル]-2-フェニル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステル 60.0 mg (0.110 mmol) と触媒量の 10%パラジウム-炭素に酢酸エチル 10 ml を加え、常圧水素下室温にて 3 日間攪拌した。触媒を濾別し、得られた濾液を減圧下濃縮し未精製のまま表題化合物を得た。

収量 60.0 mg (0.132 mmol) 収率 定量的

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.93 (2H, br t), 1.12-1.26 (3H, m), 1.35-1.72 (8H, m), 3.61-3.69 (2H, m), 4.70-4.85 (2H, m), 5.85 (1H, s), 7.14-7.51 (7H, m), 7.72 (2H, d)

5) 4-(3-クロロフェニル)-6-[(2-シクロヘキシルエトキシ)メチル]-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-2-フェニル-1,4-ジヒドロピリミジンの合成

4-(3-クロロフェニル)-6-[(2-シクロヘキシルエトキシ)メチル]-2-フェニル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 60.0 mg (0.110 mmol) と 3,3-ジフェニルプロピルアミン 34.9 mg (0.165 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、氷冷下WSC塩酸塩 31.6 mg (0.165 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾ

ール（以下、HOB Tとする）16.8mg（0.110mmol）を加え室温にて一晩攪拌した。ジクロロメタンを加えて希釈し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 3：1～1：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 40.0mg（0.0619mmol） 収率 56.3%

MS (ESI, m/z) 646 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.86-0.95 (2H, m), 1.10-1.28 (5H, m), 1.53-1.71 (6H, m), 2.12 (2H, br d), 3.15 (2H, br t), 3.50-3.72 (3H, m), 4.85 (1H, br), 5.28 (1H, br), 5.52 (1H, br), 7.09-7.28 (13H, m), 7.39-7.47 (4H, m), 7.69 (2H, br), 8.03 (1H, br)

実施例2 4-(3-クロロフェニル)-6-[(2-シクロヘキシルエトキシ)メチル]-2-フェニル-5-[(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル]-1,4-ジヒドロピリミジン

4-(3-クロロフェニル)-6-[(2-シクロヘキシルエトキシ)メチル]-2-フェニル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸110mg（0.243mmol）とシンナミルアミン38.8mg（0.292mmol）をジクロロメタン10mlに溶解し、氷冷下WSC塩酸塩69.9mg（0.365mmol）、HOB T37.2mg（0.243mmol）を加え室温にて3時間攪拌した。ジクロロメタンを加えて希釈し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した

。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 10：1～1：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 29.1 mg (0.0512 mmol) 収率 21.1%

MS (ESI, m/z) 568 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.86-0.95 (2H, m), 1.11-1.28 (3H, m), 1.41-1.70 (8H, m), 3.63 (2H, br d), 4.01 (2H, br), 4.89 (2H, br), 5.48 (1H, br), 5.66 (1H, br), 6.09 (1H, br d), 6.29 (1H, br d), 7.20-7.30 (7H, m), 7.36-7.47 (5H, m), 7.70 (2H, br d), 8.08 (1H, br)

実施例3 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3, 3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

アセト酢酸 ベンジルエステル 5.00 g (26.0 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 3.66 g (26.0 mmol)、尿素 3.12 g (52.0 mmol) をエタノール 50 ml に溶解し濃塩酸 1 ml を室温にて加え、100℃にて24時間攪拌した。さらに触媒量のp-トルエンスルホン酸を加え60℃にて一晩攪拌した。室温に戻し水 10 ml 加え、析出してきた結晶物を濾取後、減圧下にて乾燥し表題化合物を得た。

収量 5.43 g (15.2 mmol) 収率 58.5%

MS (ESI, m/z) 357 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.37 (3H, s), 5.05 (2H, dd), 5.36 (1H, s), 5.66 (1H, s), 7.11-7.32 (9H, m), 7.86 (1H, s)

2) 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステル 2.83 g (7.93 mmol) と触媒量の10%パラジウム-炭素に酢酸エチル 50 ml を加え、常圧水素下室温にて一晩攪拌した。触媒を濾別し、得られた濾液を減圧下濃縮し未精製のまま表題化合物を得た。

収量 1.48 g (5.55 mmol) 収率 69.9%

MS (ESI, m/z) 267 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 2.32 (3H, s), 5.32 (1H, d), 7.21-7.36 (4H, m)

3) 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3, 3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 150 mg (0.562 mmol) と 3, 3-ジフェニルプロピルアミン 178 mg (0.843 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、氷冷下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド塩酸塩 (以下WSC塩酸塩とする。) 162 mg (0.843 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを

加えて希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗淨し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 50：1～10：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 180 mg (0.391 mmol) 収率 69.6%

MS (ESI, m/z) 460 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.97 (3H, s), 2.07-2.09 (2H, m), 3.00-3.19 (2H, m), 3.68 (1H, t), 5.24 (1H, s), 5.42 (1H, t), 6.44 (1H, s), 8.32 (1H, s)

実施例4 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロベン-1-イル) アミドの合成

4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 120 mg (0.450 mmol) と 3-フェニル-2-プロベン-1-イルアミン 71.9 mg (0.540 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、氷冷下WSC塩酸塩 129 mg (0.675 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗淨し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 50：1～10：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 32.3 mg (0.085 mmol) 収率 18.8%

MS (ESI, m/z) 382 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.24 (3H, d), 3.86-3.92 (2H, m), 5.40 (1H, s), 6.03 (1H, dt), 6.27 (1H, d), 7.25-7.34 (9H, m)

実施例5 4-(3-クロロフェニル)-6-メトキシメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

1) 4-メトキシアセト酢酸 ベンジルエステルの合成

4-クロロアセト酢酸 ベンジルエステル 1.00 g (4.41 mmol) を THF 10 ml に溶解しナトリウムメトキサイド (28%メタノール) 2.55 g (13.2 mmol) を氷冷下にて加え、室温にて24時間攪拌した。減圧下濃縮後、氷冷下にて1規定塩酸を加え酢酸エチルにて抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 10:1~5:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 630 mg (3.05 mmol) 収率 69.3%

MS (ESI, m/z) 205 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.36 (3H, s), 3.56 (2H, s), 4.05 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.35-7.38 (5H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-6-メトキシメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステルの合成



4-メトキシアセト酢酸 ベンジルエステル 630 mg (3.05 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 429 mg (3.05 mmol)、尿素 366 mg (6.10 mmol) をエタノール 50 ml に溶解し触媒量の濃塩酸を室温にて加え、60℃にて24時間攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 3：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 330 mg (0.853 mmol) 収率 28.0%

MS (ESI, m/z) 387 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.44 (3H, s), 4.66 (2H, s), 5.04 (2H, dd), 5.34 (1H, d), 6.46 (1H, s), 7.11-7.36 (9H, m), 7.70 (1H, s)

3) 4-(3-クロロフェニル)-6-メトキシメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-6-メトキシメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステル 330 mg (0.853 mmol) と触媒量の10%パラジウム-炭素に酢酸エチル 10 ml を加え、常圧水素下室温にて一晩攪拌した。触媒を濾別し、得られた濾液を減圧下濃縮し未精製のまま表題化合物を得た。

収量 264 mg (0.890 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 295 (M-H)-

$^1\text{H-NMR}$  (CD3OD): 3.43 (3H, s), 4.66 (2H, dd), 5.33 (1H, s), 7.25-7.34 (4H, m)

4) 4-(3-クロロフェニル)-6-メトキシメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3, 3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

4-(3-クロロフェニル)-6-メトキシメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 130 mg (0.438 mmol) と 3, 3-ジフェニルプロピルアミン 139 mg (0.657 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、氷冷下WSC塩酸塩 126 mg (0.657 mmol) を加え室温にて一晩撹拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 50:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 57.4 mg (0.117 mmol) 収率 26.7%

MS (ESI, m/z) 490 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 2.12 (2H, q), 3.03-3.21 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.67 (1H, t), 4.47 (2H, dd), 5.12 (1H, d), 5.33 (2H, br), 7.08-7.32 (14H, m)

実施例 6 4-(3-クロロフェニル)-6-メトキシメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニル

## プロピル) アミドの合成

4-(3-クロロフェニル)-6-メトキシメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 60.0 mg (0.225 mmol) と 3-フェニルプロピルアミン 36.5 mg (0.270 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、氷冷下WSC塩酸塩 64.7 mg (0.338 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 100:1 ~ 10:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 45.0 mg (0.109 mmol) 収率 48.3%

MS (ESI, m/z) 414 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.80-1.90 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 3.22-3.35 (5H, m), 4.59 (1H, dt), 4.75 (1H, d), 5.42 (1H, dt), 5.86 (1H, d), 7.15-7.34 (9H, m), 10.40 (1H, br)

実施例7 6-(2-クロロエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3, 3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

1) 4-ブロモアセト酢酸 ベンジルエステルの合成

アセト酢酸 ベンジルエステル 5.00 g (26.0 mmol) をエーテル 50 ml に溶解し臭素 4.99 g (31.2 mmol) を氷冷下にて加え、室

温にて24時間攪拌した。氷冷下にて水50mlを加えエーテルにて抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮し、未精製のまま表題化合物を得た。

収量 7.51g (27.7mmol) 収率 定量的

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.76 (2H, s), 4.02 (2H, s), 5.19 (2H, s), 7.37 (5H, s)

## 2) 4-(2-クロロエトキシ)アセト酢酸 ベンジルエステルの合成

水素化ナトリウム(60%油性)1.50g(37.4mmol)をTHF 30mlに懸濁し、-20℃で2-クロロエタノール1.51g(18.7mmol)を加え30分間攪拌した。-20℃にてTHF 20mlに溶解した4-ブロモアセト酢酸 ベンジルエステル4.23g(15.6mmol)を1時間掛けて滴下し、室温に戻しながら終夜にて攪拌した。氷冷下にて1規定塩酸を加え酢酸エチルにて抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 10:1~3:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 850mg (3.14mmol) 収率 20.1%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.57-3.61 (4H, m), 3.72 (2H, t), 4.18 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.37 (5H, s)

3) 6-(2-クロロエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジ

## ルエステルの合成

4-(2-クロロエトキシ)アセト酢酸 ベンジルエステル 770 mg (2.84 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 400 mg (2.84 mmol)、尿素 341 mg (5.68 mmol) をエタノール 20 ml に溶解し触媒量の濃塩酸を室温にて加え、80℃にて24時間攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 10：1～3：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 353 mg (0.810 mmol) 収率 28.6%

MS (ESI, m/z) 435 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.47-3.52 (3H, m), 3.81-3.87 (1H, m), 3.98 (1H, d), 4.70 (1H, d), 5.04 (1H, s), 5.18 (2H, dd), 5.61 (1H, s), 7.26-7.41 (9H, m), 9.66 (1H, s)

4) 6-(2-クロロエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸の合成

6-(2-クロロエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステル 353 mg (0.810 mmol) と触媒量の10%パラジウム-炭素に酢酸エチル 20 ml を加え、常圧水素下室温にて一晩攪拌した。触媒を濾別し、得られた濾液を減圧下濃縮し、未精製のまま表題化合物を得た。

収量 284 mg (0.853 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 343 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CD3OD): 3.53-3.57 (2H, m), 3.62-3.69 (1H, m), 3.81-3.92 (1H, m), 4.29 (1H, d), 5.12 (1H, s), 7.34 (3H, s), 7.46 (1H, s)

5) 6-(2-クロロエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

6-(2-クロロエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 139 mg (0.417 mmol) と 3,3-ジフェニルプロピルアミン 106 mg (0.500 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、氷冷下WSC塩酸塩 120 mg (0.626 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 50:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 200 mg (0.370 mmol) 収率 88.8%

MS (ESI, m/z) 538 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.26 (2H, q), 3.13 (2H, t), 3.58 (2H, t), 3.66 (1H, dd), 3.81-3.95 (1H, m), 3.98 (1H, t), 4.23 (1H, d), 4.78 (1H, d), 5.07 (1H, s), 7.10-7.18 (2H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 7.43 (1H, s)

実施例8 4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-6-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

6-(2-クロロエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 135 mg (0.251 mmol) とヨウ化ナトリウム 376 mg (2.51 mmol) をアセトン 10 ml に溶解し、70℃にて5日間攪拌した。ジクロロメタン 10 ml を加えて希釈し、析出した結晶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル 10 ml に溶解し、ピペリジン 64.1 mg (0.753 mmol) を加え 50℃にて2日間攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 50:1~10:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 47.0 mg (0.080 mmol) 収率 31.9%

MS (ESI, m/z) 587 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (2H, br), 1.54-1.61 (2H, m), 2.27 (2H, q), 2.37-2.47 (4H, m), 2.58 (1H, q), 3.11 (2H, br), 3.21 (1H, q), 3.53-3.60 (1H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 3.96 (1H, t), 4.04 (1H, d), 4.66 (1H, d), 4.90 (1H, s), 5.85 (1H, br), 7.16-7.33 (14H, m), 10.37 (1H, br)

実施例9 6-(2-クロロエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)

－2－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロピリミジン－5－カルボン酸  
(3－フェニルプロピル) アミドの合成

6－(2－クロロエトキシメチル)－4－(3－クロロフェニル)－2－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロピリミジン－5－カルボン酸 205 mg (0.594 mmol) と 3－フェニルプロピルアミン 96.4 mg (0.713 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、氷冷下WSC塩酸塩 171 mg (0.891 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール 50：1～30：1) で精製し表題化合物を得た。

収量 247 mg (0.534 mmol) 収率 89.9%

MS (ESI, m/z) 462 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.70 (2H, t), 2.57 (2H, t), 3.05-3.13 (2H, m), 3.66 (2H, t), 3.71-3.85 (2H, m), 4.43 (1H, d), 4.79 (1H, t), 5.01 (1H, s), 7.17-7.37 (9H, m), 7.74 (1H, s), 7.99 (1H, t), 10.35 (1H, s)

実施例 10 4－(3－クロロフェニル)－6－メチル－2－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロピリミジン－5－カルボン酸 (3－モルホリン－4－イル－プロピル) アミドの合成

4－(3－クロロフェニル)－6－メチル－2－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロピリミジン－5－カルボン酸 240 mg (0.900 mmol)



とN-(3-アミノプロピル) モルホリン 156 mg (1.08 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、氷冷下WSC塩酸塩 259 mg (1.35 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 50:1~10:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 92.0 mg (0.234 mmol) 収率 26.0%

MS (ESI, m/z) 393 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.51-1.56 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.18-2.34 (8H, m), 3.44-3.59 (4H, m), 5.46 (1H, s), 6.16 (1H, s), 6.77 (1H, t), 7.18-7.31 (4H, m), 8.11 (1H, s)

実施例 11 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-ピロリジン-1-イル-プロピル) アミドの合成

4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 218 mg (0.817 mmol) と1-(3-アミノプロピル) ピロリジン 126 mg (0.981 mmol) をDMF 10 ml に溶解し、氷冷下WSC塩酸塩 235 mg (1.23 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水

硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 50：1～10：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 65.1 mg (0.173 mmol) 収率 21.1%

MS (ESI, m/z) 377 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 1.53-1.63 (2H, m), 1.74-1.80 (4H, m), 2.04 (3H, s), 2.22-2.30 (2H, m), 2.41-2.45 (4H, m), 3.09-3.25 (2H, m), 5.35 (1H, s), 7.22-7.35 (4H, m)

実施例 12 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-イミダゾール-1-イル-プロピル) アミドの合成

4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 200 mg (0.750 mmol) と 1-(3-アミノプロピル) イミダゾール 113 mg (0.900 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、氷冷下 WSC 塩酸塩 216 mg (1.13 mmol) を加え室温にて一晩撹拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 50：1～10：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 135 mg (0.361 mmol) 収率 48.1%

MS (ESI,  $m/z$ ) 374 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 1.81 (2H, t), 2.04 (3H, s), 3.02-3.11 (2H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 3.72 (2H, t), 5.39 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.23-7.35 (4H, m), 7.50 (1H, s)

実施例 13 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 [3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミドの合成

4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 225 mg (0.844 mmol) と 1-(アミノプロピル)-4-メチルピペラジン 159 mg (1.01 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、氷冷下WSC塩酸塩 243 mg (1.27 mmol) を加え室温にて一晩撹拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 50:1~10:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 159 mg (0.384 mmol) 収率 45.5%

MS (ESI,  $m/z$ ) 406 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 1.55 (2H, t), 2.03 (3H, s), 2.17-2.23 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.43 (8H, br), 3.08-3.26 (2H, m), 5.35 (1H, s), 7.21-7.38 (4H, m)

実施例 14 6-(2-アジドエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニルプロピル) アミドの合成

6-(2-クロロエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニルプロピル) アミド 180 mg (0.389 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、アジ化ナトリウム 38.0 mg (0.584 mmol) とヨウ化ナトリウム 58.3 mg (0.389 mmol) を加え 60℃ にて 2 日間攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール 100 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 180 mg (0.384 mmol) 収率 98.7%

MS (ESI, m/z) 469 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.78-1.85 (2H, m), 2.62 (2H, t), 3.21-3.31 (4H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 3.64-3.70 (1H, m), 4.01 (1H, d), 4.65 (1H, d), 4.94 (1H, s), 6.22 (1H, t), 6.31 (1H, s), 7.14-7.34 (9H, m), 7.96 (1H, s), 10.42 (1H, s)

実施例 15 6-(2-アジドエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

6-(2-クロロエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) アミド 195 mg (0.362 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、アジ化ナトリウム 35.3 mg (0.543 mmol) とヨウ化ナトリウム 54.3 mg (0.362 mmol) を加え 60℃ にて 2 日間撹拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 100:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 196 mg (0.359 mmol) 収率 99.1%

MS (ESI, m/z) 545 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.24 (2H, q), 3.15-3.28 (4H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.61-3.68 (1H, m), 3.93 (1H, t), 3.98 (1H, d), 4.61-4.63 (1H, m), 4.81 (1H, s), 5.81 (1H, t), 6.14 (1H, s), 7.15-7.32 (14H, m), 10.40 (1H, s)

実施例 16 6-(2-アミノエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニルプロピル) アミドの合成

6-(2-アジドエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニルプロピル) アミド 164 mg (0.350 mmol) と触媒量の 10%

パラジウム-炭素に酢酸エチル 10 ml を加え、常圧水素下室温にて 24 時間攪拌した。触媒を濾別し、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 100：1～20：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 138 mg (0.312 mmol) 収率 89.0%

MS (ESI, m/z) 443 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.78-1.88 (2H, m), 2.64 (2H, t), 2.70-2.75 (2H, m), 3.24-3.34 (3H, m), 3.52-3.59 (1H, m), 3.94 (1H, d), 4.65 (1H, d), 4.85 (1H, s), 5.91 (1H, t), 6.31 (1H, s), 7.15-7.33 (9H, m), 10.41 (1H, br)

実施例 17 6-(2-アミノエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

6-(2-アジドエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) アミド 180 mg (0.330 mmol) と触媒量の 10%パラジウム-炭素に酢酸エチル 10 ml を加え、常圧水素下室温にて一晩攪拌した。触媒を濾別し、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 100：1～20：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 162 mg (0.312 mmol) 収率 94.5%

MS (ESI,  $m/z$ ) 519 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.27 (2H, q), 2.66-2.78 (2H, m), 3.20-3.33 (3H, m), 3.52-3.58 (1H, m), 3.89-3.97 (2H, m), 4.63 (1H, d), 4.73 (1H, s), 5.60 (1H, t), 6.07 (1H, s), 7.14-7.33 (14H, m), 10.40 (1H, br)

実施例 18 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニルプロピル) アミドの合成

実施例 3 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 357 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.67 (2H, quint), 2.07 (3H, s), 2.45 (2H, t), 3.09-3.31 (2H, m), 5.24 (1H, t), 5.31 (1H, s), 6.09 (1H, s), 7.05 (2H, d), 7.16-7.30 (7H, m), 8.04 (1H, s)

実施例 19 4-(3-クロロフェニル)-3-(3, 3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

1) 2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-アクリル酸 ベンジルエステルの合成 (E : Z 混合物)

アセト酢酸 ベンジルエステル 8.00 g (41.6 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 5.85 g (41.6 mmol)、ピペリジン 354 mg (4.16 mmol)、酢酸 342 mg (4.16 mmol) をイソプロパノール 100 ml に溶解し室温にて 24 時間攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸

エチルを加えて希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮し、表題化合物の粗生成物を得た。

収量 13.5 g (42.9 mmol) 収率 定量的

2) 4-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-6-メチル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-アクリル酸 ベンジルエステル 5.00 g (15.9 mmol)、O-メチルイソ尿素 硫酸塩 3.56 g (20.6 mmol)、炭酸水素ナトリウム 5.34 g (63.6 mmol) を DMF 30 ml に溶解し 70 °C にて 24 時間攪拌した。沈殿物を濾過後、得られた濾液を飽和食塩水にて洗浄、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 5：1～1：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 2.54 g (6.99 mmol) 収率 44.0%

MS (ESI, m/z) 371 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.35 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.07 (2H, d), 5.60 (1H, s), 5.96 (1H, br), 7.11-7.38 (9H, m)

3) 6-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-4-メチル-6H-ピリミジン-1,5-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 1-(4-ニトロフェニル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-6-メチル-1,4-ジヒド



ロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステル 558 mg (1.50 mmol)、p-ニトロフェニルクロロホルメート 364 mg (1.81 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 1 ml を 0°C にて加え室温にて 24 時間攪拌した。ジクロロメタンを加えて希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。エーテルにて洗浄後、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 618 mg (1.15 mmol) 収率 76.8%

MS (ESI, m/z) 536 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.51 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.16 (2H, dd), 6.30 (1H, s), 7.18-7.38 (11H, m), 8.29 (2H, d)

4) 6-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-4-メチル-1-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

6-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-4-メチル-6*H*-ピリミジン-1,5-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 1-(4-ニトロフェニル)エステル 200 mg (0.373 mmol) と 3,3-ジフェニルプロピルアミン 78.9 mg (0.373 mmol) にアセトニトリル 10 ml を加え、60°C にて 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し表題化合物を得た。

収量 149 mg (0.245 mmol) 収率 65.7%

MS (ESI, m/z) 608 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.31 (2H, dd), 2.44 (3H, s), 3.20-3.35 (2H, m), 3.89

-3.94 (4H, m), 5.12 (2H, dd), 6.63 (1H, t), 6.67 (1H, s), 6.71 (1H, br), 7.13-7.27 (19H, m)

5) 4-(3-クロロフェニル)-3-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-6-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

6-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-4-メチル-1-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステル 149 mg (0.245 mmol) を酢酸エチル 5 ml-メタノール 5 ml に溶解し、1 規定塩酸 10 ml を加え室温にて 1 時間攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン 100%）で精製し表題化合物を得た。

収量 141 mg (0.237 mmol) 収率 96.9%

MS (ESI, m/z) 594 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.28 (2H, dd), 2.35 (3H, s), 3.12-3.35 (2H, m), 3.92 (1H, t), 5.14 (2H, dd), 6.71 (1H, s), 7.11-7.32 (19H, m), 7.77 (1H, s), 8.74 (1H, t)

実施例 20 4-(3-クロロフェニル)-3-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-6-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-3-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-6-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステル 1.41 mg (0.237 mmol) と触媒量の10%パラジウム-炭素に酢酸エチル 10 ml を加え、常圧水素下室温にて一晩攪拌した。触媒を濾別し、得られた濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をヘキサン:酢酸エチル 1:1 にて洗浄後、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 118 mg (0.234 mmol) 収率 98.8%

MS (ESI, m/z) 504 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.34 (2H, q), 2.42 (3H, s), 3.13-3.24 (1H, m), 3.27-3.36 (1H, m), 3.94 (1H, t), 6.70 (1H, s), 7.07-7.32 (14H, m), 8.67 (1H, t)

実施例 21 3-カルバモイル-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

1) 6-(3-クロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1,5-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 1-(4-ニトロフェニル) エステルの合成

6-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-4-メチル-6H-ピリミジン-1,5-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 1-(4-ニトロフェニル) エステル 217 mg (0.405 mmol) を THF 5 ml-メタノール 5 ml に溶解し、3 規定塩酸 1 ml を加え室温にて12時間攪拌した。減圧下

にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 213 mg (0.408 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 520 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.42 (3H, s), 5.18 (2H, dd), 6.39 (1H, s), 7.21-7.36 (11H, m), 8.23 (2H, d), 8.81 (1H, s)

2) 3-カルバモイル-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

6-(3-クロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1, 5-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 1-(4-ニトロフェニル)エステル 213 mg (0.408 mmol)、炭酸アンモニウム 78.4 mg (0.816 mmol) をエタノール 10 ml-ジクロロメタン 5 ml に溶解し、室温にて 12 時間攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和食塩水にて洗浄、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。ヘキサン:酢酸エチル 1:1 にて洗浄後、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 135 mg (0.338 mmol) 収率 82.8%

MS (ESI, m/z) 400 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.42 (3H, s), 5.16 (2H, dd), 5.30 (1H, br), 6.71 (1H, s), 6.82 (1H, br), 7.20-7.32 (9H, m), 8.48 (1H, br)

3) 3-カルバモイル-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸の合成

3-カルバモイル-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステル 135 mg (0.338 mmol) と触媒量の 10% パラジウム-炭素に酢酸エチル 10 ml を加え、常圧水素下室温にて一晩攪拌した。触媒を濾別し、得られた濾液を減圧下濃縮し、ヘキサン：酢酸エチル 1：1 にて洗浄後、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 109 mg (0.352 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 308 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.29 (3H, s), 6.51 (1H, s), 7.16-7.20 (2H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.56 (1H, br), 8.16 (1H, br), 10.02 (1H, br)

4) 3-カルバモイル-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

3-カルバモイル-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 102 mg (0.329 mmol) と 3,3-ジフェニルプロピルアミン 83.5 mg (0.395 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、氷冷下WSC塩酸塩 94.6 mg (0.494 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽

和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 100：1～10：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 124 mg (0.247 mmol) 収率 74.9%

MS (ESI, m/z) 503 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.18-2.25 (5H, m), 3.20 (2H, dd), 3.77 (1H, t), 5.38 (1H, t), 5.55 (1H, br), 6.44 (1H, s), 7.11-7.30 (14H, m), 7.46 (1H, br), 8.50 (1H, br)

実施例 22 4-(3-クロロフェニル)-3-(3-フェニルプロピルカルバモイル)-6-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

実施例 19 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 518 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.85 (2H, quint), 2.37 (3H, s), 2.62 (2H, t), 3.20-3.40 (2H, m), 5.14 (2H, dd), 6.73 (1H, s), 7.11-7.31 (14H, m), 7.75 (1H, s), 8.75 (1H, t)

実施例 23 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピルカルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸の合成

実施例 20 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 428 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.88 (2H, quint), 2.43 (3H, s), 2.64 (2H, t), 3.21-3.43 (2H, m), 6.73 (1H, s), 7.07-7.33 (9H, m), 8.70 (1H, t)

実施例 24 4-(3-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3, 3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-6-メチル-1, 4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステル 512 mg (1.38 mmol)、エチルクロロホルメート 180 mg (1.66 mmol) にピリジン 10 ml を加えて室温にて 1 時間攪拌した。酢酸エチルを加えて希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄し減圧下濃縮した。さらにメタノール 5 ml - THF 5 ml を加えて溶解し 3 規定塩酸を加えて室温にて 10 分間攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 10 : 1 ~ 1 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 419 mg (0.977 mmol) 収率 70.8%

MS (ESI,  $m/z$ ) 429 ( $M+H$ ) $^+$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.33 (3H, t), 2.39 (3H, s), 4.28-4.38 (2H, m), 5.17

(2H, dd), 6.34 (1H, s), 7.01 (1H, br), 7.19-7.36 (9H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステル 345 mg (0.804 mmol) と触媒量の10%パラジウム-炭素に酢酸エチル 10 ml を加え、常圧水素下室温にて2日間攪拌した。触媒を濾別し、得られた濾液を減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 291 mg (0.859 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 339 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 1.31 (3H, t), 2.37 (3H, s), 4.35-4.36 (2H, m), 6.30 (1H, s), 7.27-7.34 (4H, m)

3) 4-(3-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3, 3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

4-(3-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 117 mg (0.346 mmol) と 3, 3-ジフェニルプロピルアミン 110 mg (0.519 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、氷冷下WSC塩酸塩 99.5 mg (0.519 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウ



ム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をヘキサン：酢酸エチル 1 : 1 にて洗浄後、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 146 mg (0.274 mmol) 収率 79.3%

MS (ESI,  $m/z$ ) 532 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.35 (3H, t), 2.21-2.30 (5H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 3.80 (1H, t), 4.26-4.41 (2H, m), 5.18 (1H, t), 6.06 (1H, s), 6.60 (1H, br), 7.12-7.38 (14H, m)

実施例 25 4-(3-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニルプロピル) アミドの合成

実施例 24 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 456 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.34 (2H, t), 1.80 (2H, quint), 2.23 (3H, s), 3.23-3.36 (2H, m), 4.33 (2H, tt), 5.24 (1H, t), 6.09 (1H, s), 7.08-7.37 (8H, m), 7.38 (1H, br)

実施例 26 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミドの合成

実施例 3 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 371 (M+H)<sup>+</sup>, 369 (M-H)<sup>-</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 1.92 (3H, s), 2.65 (2H, t), 3.27-3.33 (2H, m), 5.20 (1H, d), 7.06-7.13 (3H, m), 7.21 (1H, s), 7.31-7.33 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.69 (1H, t), 8.36 (2H, q), 8.60 (1H, s)

実施例 27 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (2-ピリジン-3-イルエチル) アミドの合成

実施例 3 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 371 (M+H)<sup>+</sup>, 369 (M-H)<sup>-</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 1.90 (3H, s), 2.68 (2H, t), 3.30 (2H, t), 5.19 (1H, d), 7.11 (1H, dt), 7.18-7.23 (2H, m), 7.28-7.36 (2H, m), 7.44 (1H, dt), 7.54 (1H, s), 7.70 (1H, t), 8.32 (1H, d), 8.36 (1H, dd), 8.60 (1H, s)

実施例 28 4-(3-クロロフェニル)-3-[2-(メトキシフェニル)エチルカルバモイル]-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

実施例 19 の合成に準じて表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 2.30 (3H, s), 2.85 (2H, td), 3.53 (2H, qd), 3.77 (3H, s), 5.07 (1H, d), 5.21 (1H, d), 6.73 (1H, s), 6.78-6.85 (2H, m), 7.05 (1H, dd), 7.13-7.35 (10H, m), 7.48 (1H, s), 8.66 (1H, t)

実施例 29 4-(3-クロロフェニル)-3-[(2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルカルバモイル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-

## テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

実施例 19 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 520 (M+H)<sup>+</sup>, 518 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.31 (3H, s), 2.70 (2H, q), 3.49 (2H, brs), 5.14 (2H, ABq), 5.51 (1H, brs), 6.69-6.71 (3H, m), 6.98 (2H, d), 7.16-7.31 (12H, m), 8.70 (1H, s)

## 実施例 30 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-3-(フェノキシエチルカルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

実施例 19 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 520 (M+H)<sup>+</sup>, 518 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.35 (3H, s), 3.61-3.76 (2H, m), 4.05 (2H, t), 5.13 (2H, ABq), 6.72 (1H, s), 6.85 (2H, d), 6.93 (1H, t), 7.13-7.35 (10H, m), 9.05 (1H, t)

## 実施例 31 4-(3-クロロフェニル)-3-[(2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルカルバモイル)-6-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸]の合成

実施例 20 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 428 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.27 (3H, s), 2.61-2.64 (2H, m), 3.34-3.56 (2H, m), 6.51 (1H, s), 6.64 (2H, d), 6.96 (2H, d), 7.12-7.17 (2H, m), 7.31-7

.39 (2H, m), 8.78 (1H, t), 10.00 (1H, s)

実施例 32 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-3-(フェノキシエチルカルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸の合成

実施例 20 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 428 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.28 (3H, s), 3.58-3.36 (2H, m), 4.04 (2H, q), 6.53 (1H, s), 6.90-6.94 (3H, m), 7.14-7.38 (6H, m), 9.03 (1H, t), 10.07 (1H, s)

実施例 33 4-(3-クロロフェニル)-3-[2-(メトキシフェニル)エチルカルバモイル]-6-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸の合成

実施例 20 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 442 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.26 (3H, s), 2.75 (2H, t), 6.51 (1H, s), 6.83 (1H, t), 6.93 (1H, d), 7.07-7.39 (6H, m), 8.77 (1H, t), 9.97 (1H, s)

実施例 34 [6-(3-クロロフェニル)-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-4-メチル-2-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル] 酢酸 エチルエステルの合成

1) 6-(3-クロロフェニル)-1-エトキシカルボニルメチル-2-メトキシ-4-メチル-6H-ピリミジン-5-カルボン酸 5-ベンジルエステ

## ルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-6-メチル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステル 500 mg (1.35 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム (60%油性) 108 mg (2.70 mmol) を加え 30 分間攪拌した。0℃にてクロロ酢酸エチルエステル 248 mg (2.02 mmol) を加えて室温に戻しながら 12 時間攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 10:1~1:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 219 mg (0.479 mmol) 収率 35.5%

MS (ESI, m/z) 457 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (3H, t), 2.41 (3H, s), 3.65 (1H, d), 3.87 (3H, s), 4.04-4.12 (3H, m), 5.02 (2H, dd), 5.27 (1H, s), 7.11-7.38 (9H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニルメチル-6-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸  
ベンジルエステルの合成

6-(3-クロロフェニル)-1-エトキシカルボニルメチル-2-メトキシ-4-メチル-6H-ピリミジン-5-カルボン酸 5-ベンジルエステル 219 mg (0.479 mmol) をメタノール 5 ml-THF 5 ml を加えて溶解し、3規定塩酸を加えて室温にて 1 時間攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽

和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン100%）で精製し表題化合物を得た。

収量 176 mg (0.396 mmol) 収率 82.7%

MS (ESI, m/z) 443 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.23 (3H, t), 2.36 (3H, s), 3.46 (1H, d), 4.15 (2H, tt), 4.41 (1H, d), 5.05 (2H, dd), 5.28 (1H, s), 7.12-7.34 (9H, m), 8.47 (1H, s)

3) 4-(3-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニルメチル-6-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニルメチル-6-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸ベンジルエステル130 mg (0.293 mmol) と触媒量の10%パラジウム-炭素に酢酸エチル10 mlを加え、常圧水素下室温にて2日間攪拌した。触媒を濾別し、得られた濾液を減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 111 mg (0.315 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 353 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (3H, t), 2.36 (3H, s), 3.49 (1H, d), 4.11-4.22 (2H, m), 4.46 (1H, d), 5.29 (1H, s), 7.20-7.33 (4H, m), 8.90 (1H, s)

4) 〔6-(3-クロロフェニル)-5-(3,3-ジフェニルプロピルカル

バモイル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3, 6 - ジヒドロ - 2 *H* - ピリミジン  
- 1 - イル] 酢酸 エチルエステル合成

4 - (3 - クロロフェニル) - 3 - エトキシカルボニルメチル - 6 - メチル  
- 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 1  
09 mg (0.309 mmol) と 3, 3 - ジフェニルプロピルアミン 97.  
9 mg (0.463 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解し、氷冷下 W  
S C 塩酸塩 88.8 mg (0.463 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。  
減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、1 規定塩酸、飽和炭酸水素  
ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで  
乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をヘキサン：酢酸エチル 1 : 1 にて洗浄  
後、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 164 mg (0.301 mmol) 収率 97.4%

MS (ESI, *m/z*) 546 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (3H, t), 2.05 (3H, s), 2.06-2.16 (2H, m), 3.02  
- 3.28 (2H, m), 3.49 (1H, d), 3.74 (1H, t), 4.09-4.20 (2H, m), 4.42 (1H  
, d), 5.15 (1H, t), 5.23 (1H, s), 7.11-7.28 (14H, m), 8.36 (1H, br)

実施例 35 [6 - (3 - クロロフェニル) - 5 - (3, 3 - ジフェニルプロ  
ピルカルバモイル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3, 6 - ジヒドロ - 2 *H* - ピ  
リミジン - 1 - イル] 酢酸の合成

[6 - (3 - クロロフェニル) - 5 - (3, 3 - ジフェニルプロピルカルバ  
モイル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3, 6 - ジヒドロ - 2 *H* - ピリミジン -

1-イル}酢酸 エチルエステル 59.7 mg (0.109 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し、室温にて 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.219 ml を加え 12 時間攪拌した。1 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、水を加えて析出物を濾取した。得られた析出物をヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 溶液を用いて洗浄後、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 43.5 mg (0.0840 mmol) 収率 77.0%

MS (ESI, m/z) 518 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.99-2.05 (5H, m), 2.82-2.94 (2H, m), 3.04 (1H, d), 3.77 (1H, t), 4.15 (1H, d), 5.41 (1H, s), 7.11-7.34 (14H, m), 7.59 (1H, t), 8.74 (1H, s)

実施例 36 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-3-(2-ビリジン-4-イル-エチルカルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロビリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

実施例 19 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 505 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.40 (3H, s), 2.78-2.90 (2H, m), 3.55 (2H, dd), 5.15 (2H, dd), 6.70 (1H, s), 6.80 (1H, br), 7.07-7.09 (2H, m), 7.16-7.19 (2H, m), 7.21-7.34 (7H, m), 8.48-8.50 (2H, m), 8.82 (1H, t)

実施例 37 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-3-(2-ビリジン-4-イル-エチルカルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロビリミジン-5-カルボン酸の合成



実施例 20 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 415 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CD3OD): 2.28 (3H, s), 2.81-2.96 (2H, m), 3.47-3.66 (2H, m),  
6.68 (1H, s), 7.19-7.31 (6H, m), 8.38 (2H, d), 9.20 (1H, t)

実施例 38 4-(3-クロロフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)-エチルカルバモイル]-6-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テ  
トラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

実施例 19 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 534 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl3): 2.30 (3H, s), 2.70-2.82 (2H, m), 3.50 (2H, dd), 3.73  
(3H, s), 5.15 (2H, dd), 6.73 (1H, s), 6.79 (2H, d), 7.06 (2H, d), 7.1  
6-7.34 (9H, m), 7.58 (1H, s), 8.71 (1H, t)

実施例 39 4-(3-クロロフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)-エチルカルバモイル]-6-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テ  
トラヒドロピリミジン-5-カルボン酸の合成

実施例 20 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 444 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6): 2.26 (3H, s), 2.65-2.71 (2H, m), 3.37 (2H, dd), 3  
.69 (3H, s), 6.50 (1H, s), 6.81 (2H, d), 7.07-7.16 (4H, m), 7.31-7.39  
(2H, m), 8.79 (1H, t), 10.00 (1H, s)

実施例 40 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-3-(

3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1, 2, 3, 4-テ  
トラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

実施例 19 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 514 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.39 (3H, s), 4.00-4.08 (2H, m), 5.15 (2H, ABq), 6  
.14-6.23 (1H, m), 6.50 (1H, d), 6.75 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.14-7.34  
(14H, m), 8.88 (1H, t)

実施例 41 6-(3-クロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-5-(  
3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-3, 6-ジヒドロ-  
2H-ピリミジン-1-カルボン酸 エチルエステルの合成

実施例 24 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 452 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.21 (3H, t), 2.09 (3H, s), 3.89-3.93 (2H, m), 4  
.17-4.25 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.19-6.26 (1H, m), 6.35 (1H, d), 7.18-  
7.42 (9H, m), 8.18 (1H, t), 9.67 (1H, s)

実施例 42 3-カルバモイル-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-  
2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (  
3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アミド

実施例 21 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 423 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.08 (3H, s), 3.90 (2H, brs), 6.16-6.25 (1H, m),

6.33 (1H, d), 6.41 (1H, s), 7.19-7.38 (9H, m), 7.46 (1H, brs), 8.14 (1H, t), 8.23 (1H, brs), 9.63 (1H, s)

実施例 43 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-3-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸の合成

実施例 20 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 424 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.28 (3H, s), 2.48-2.50 (2H, m), 6.51 (1H, s), 7.15-7.36 (11H, m), 8.83 (1H, t), 10.00 (1H, s)

実施例 44 6-(3-クロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-5-(ピリジン-4-イルエチルカルバモイル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-カルボン酸 エチルエステルの合成

実施例 24 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 443 (M+H)+, 441 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.21 (3H, t), 1.92 (3H, s), 2.76 (2H, t), 3.38 (2H, q), 4.15-4.26 (2H, m), 5.93 (1H, s), 7.11-7.16 (3H, m), 7.19 (1H, s), 7.36 (2H, q), 7.96 (1H, t), 8.38 (2H, dd), 9.62 (1H, s)

実施例 45 [6-(3-クロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル]酢酸 エチルエステルの合成

実施例 34 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 468 (M+H)<sup>+</sup>, 466 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.11 (3H, t), 2.03 (3H, s), 3.63 (1H, d), 3.74-3.83 (2H, m), 3.95-4.10 (3H, m), 5.38 (1H, s), 6.00-6.17 (2H, m), 7.17-7.32 (9H, m), 7.82 (1H, t), 8.93 (1H, s)

実施例 46 [6-(3-クロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-5-(4-ピリジン-4-イルエチルカルバモイル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル]酢酸 エチルエステルの合成

実施例 34 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 457 (M+H)<sup>+</sup>, 455 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.11 (3H, t), 1.87 (3H, s), 2.58-2.64 (2H, m), 3.23-3.30 (1H, m), 3.57 (1H, d), 3.95-4.12 (4H, m), 5.30 (1H, s), 7.01 (2H, t), 7.13-7.17 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.32-7.34 (2H, m), 7.63 (1H, t), 8.35-8.37 (2H, m), 8.88 (1H, s)

実施例 47 [6-(3-クロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル]酢酸の合成

実施例 35 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 438 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.05 (1H, s), 3.39 (1H, s), 3.80 (2H, q), 4.11 (1H, d), 5.40 (1H, s), 6.01-6.09 (1H, m), 6.15 (1H, d), 7.18-7.39 (9H, m), 7.82 (1H, t), 8.92 (1H, s)

実施例 48 [6-(3-クロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-5-(4-ビリジン-4-イルエチルカルバモイル)-3,6-ジヒドロ-2H-ビリミジン-1-イル]酢酸の合成

実施例 35 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 429 (M+H)<sup>+</sup>, 427 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.88 (3H, s), 2.61-2.68 (2H, m), 2.70 (1H, s), 3.27-3.30 (2H, m), 4.13 (1H, d), 5.43 (1H, s), 7.07-7.14 (4H, m), 7.30-7.32 (2H, m), 7.67 (1H, t), 8.38 (2H, d), 8.56 (1H, s)

実施例 49 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-3-(2-ビリジン-3-イル-エチルカルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロビリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

実施例 19 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 505 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.36 (3H, s), 2.81-2.85 (2H, m), 3.48-3.58 (2H, m), 5.14 (2H, dd), 6.69 (1H, s), 7.15-7.32 (10H, m), 7.48 (1H, dt), 8.03 (1H, s), 8.43-8.45 (2H, m), 8.85 (1H, t)

実施例 50 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-3-(2-ビリジン-3-イル-エチルカルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロビリミジン-5-カルボン酸の合成

実施例 20 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 415 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2.47 (3H, s), 2.76-2.80 (2H, m), 3.45 (2H, dd), 6.48 (1H, s), 7.09-7.15 (2H, m), 7.25-7.39 (3H, m), 7.59 (1H, dd), 8.38-8.40 (2H, m), 8.82 (1H, t), 10.01 (1H, s)

実施例 5 1 3-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-カルボニル)-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸の合成

実施例 20 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 545 ( $M+H$ ) $^+$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2.22 (3H, s), 3.32 (8H, br), 4.25 (1H, br), 5.57 (1H, br s), 7.19-7.41 (14H, m), 9.73 (1H, br s)

実施例 5 2 [[4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニル]-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)-アミノ]酢酸 メチルエステルの合成

1) (3-フェニル-2-プロペン-1-イルアミノ)酢酸 メチルエステルの合成

グリシンメチルエステル塩酸塩 2.00 g (15.9 mmol) をアセトニトリル 100 ml に溶解し、炭酸カリウム 4.40 g (31.8 mmol)、シンナミルブロマイド 3.10 g (15.9 mmol) を加え、60°C で 4 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下で酢酸エチルを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 1:1 ~ 1:3) で精製し、表題化合物を得た。

収量 280mg (1.20mmol) 収率 7.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.27 (3H, s), 3.36-3.44 (4H, m), 6.20-6.29 (1H, m), 6.53 (1H, d), 7.19-7.38 (5H, m)

2) [[4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニル]-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)-アミノ]酢酸 メチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 320mg (1.20mmol) を DMF 2ml に溶解し、(3-フェニル-2-プロペン-1-イルアミノ)酢酸メチルエステル 280mg (1.20mmol)、WSC塩酸塩 276mg (1.44mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下で酢酸エチルを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール 200:1~50:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 250mg (0.550mmol) 収率 45.8%

MS (ESI,  $m/z$ ) 452 (M-H)-

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 1.82 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.85 (2H, brs), 4.02 (2H, brs), 5.05 (1H, brs), 6.40 (1H, d), 7.20-7.39 (9H, m), 7.48 (1H, s), 8.67 (1H, s).

実施例 53 [[4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニル]-(3-フェニル-

## 2-プロベン-1-イル)-アミノ]酢酸の合成

[[4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニル]- (3-フェニル-2-プロベン-1-イル)-アミノ]酢酸 メチルエステル 100 mg (0.220 mmol) をメタノール 2 ml に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.480 ml を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を留去後、残渣を水洗、スラリー洗浄を行い、表題化合物を得た。

収量 66.0 mg (0.140 mmol) 収率 63.6%

MS (ESI, m/z) 438 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.78 (3H, s), 3.71 (2H, brs), 4.00 (2H, brs), 5.05 (1H, s), 6.38 (1H, d), 7.21-7.38 (9H, m), 7.46 (1H, s), 8.64 (1H, s)

実施例 54 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (4-フェニルブチル) アミドの合成

実施例 3 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 396 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.36-1.43 (4H, m), 2.53 (2H, t), 3.11-3.24 (2H, m), 5.33 (1H, s), 5.37 (1H, s), 6.20 (1H, s), 7.08-7.28 (9H, m), 8.13 (1H, s)

実施例 55 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-3-(4-フェニルブチルカルバモイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジ



## ン-5-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

実施例 19 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 530 (M-H)-

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.52-1.69 (5H, m), 2.38 (3H, s), 2.61 (2H, t), 3.21-3.37 (2H, m), 5.15 (2H, ABq), 6.73 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.12-7.35 (9H, m), 8.69 (1H, t)

実施例 56 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-3-(4-フェニルブチルカルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸の合成

実施例 20 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 440 (M-H)-

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 1.47-1.58 (4H, m), 2.50 (3H, d), 2.57 (2H, t), 3.22 (2H, q), 6.53 (1H, s), 7.13-7.36 (9H, m), 8.81 (1H, t), 9.97 (1H, s)

実施例 57 2-アミノ-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-6-メチル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-6-メチル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 ベンジルエステル 460 mg (1.24 mmol)

o 1) と触媒量の 10%パラジウム-炭素に酢酸エチル 10 ml を加え、常圧水素下室温にて 2 日間攪拌した。触媒を濾別し、得られた濾液を減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 343 mg (1.22 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 443 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.35 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.50 (1H, s), 7.16-7.37 (4H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-6-メチル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-6-メチル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 158 mg (0.563 mmol) と 3,3-ジフェニルプロピルアミン 178 mg (0.844 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解し、氷冷下WSC塩酸塩 162 mg (0.844 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 2:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 111 mg (0.234 mmol) 収率 41.6%

MS (ESI, m/z) 474 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.09-2.14 (5H, m), 3.05-3.23 (2H, m), 3.68-3.73 (4H

, m), 5.15 (1H, br), 5.37 (1H, br), 5.84 (1H, br), 7.08-7.34 (14H, m)  
3) 2-アミノ-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1, 4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3, 3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-6-メチル-1, 4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3, 3-ジフェニルプロピル) アミド 111 mg (0.234 mmol) をエタノール 5 ml に溶解し、炭酸アンモニウム 67.4 mg (0.702 mmol)、酢酸アンモニウム 11.8 mg (0.187 mmol) を加え 80°C にて 2 日間攪拌した。酢酸エチルを加えて希釈し、不溶物を濾別後、得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン 100%) で精製し表題化合物を得た。

収量 35.0 mg (0.0758 mmol) 収率 32.4%

MS (ESI, m/z) 460 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.03-2.15 (5H, m), 3.01-3.12 (1H, m), 3.16-3.28 (1H, m), 3.70 (1H, t), 5.14 (1H, t), 5.26 (1H, s), 5.85 (1H, br), 7.09-7.30 (14H, m), 7.71 (1H, br)

実施例 58 4-(3-クロロフェニル)-2-メチルスルファニル-1, 4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アミドの合成

1) 3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) プチラミド

## の合成

シンナミルアミン 3.06 g (23.0 mmol)、ケテンダイマー 2.32 ml (30.1 mmol) とトリエチルアミン 0.321 ml (2.30 mmol) をトルエン 23 ml 中、70°C で 3 時間加熱攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 5.08 g (23.4 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 216 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.29 (3H, s), 3.47 (2H, s), 4.07 (2H, t), 6.20 (1H, dt), 6.54 (1H, d), 7.15-7.40 (5H, m)

2) 3-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アクリルアミドの合成

3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) ブチラミド 300 mg (1.38 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 194 mg (1.38 mmol) を 2-プロパノール 20 ml に溶解し、ピペリジン 4.14 mg (0.0690 mmol)、酢酸 5.67 mg (0.0690 mmol) を加え室温にて 2 日間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルを加え 1 規定塩酸、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 10 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 413 mg (1.21 mmol) 収率 88.0%

MS (ESI, m/z) 340 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.43 (3H, s), 4.10-4.16 (2H, m), 6.05-6.17 (2H, m),  
6.70 (1H, d), 7.22-7.32 (7H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.52 (1H, s)

3) 4-(3-クロロフェニル)-2-メチルスルファニル-1, 4-ジヒドロ  
ピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロペン-1-イル)

アミドの合成

3-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アクリルアミド 120 mg (0.353 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、メチルイソチオ尿素-硫酸塩 78.6 mg (0.283 mmol)、酢酸ナトリウム 34.7 mg (0.424 mmol) を室温にて加え同温度にて終夜攪拌した。減圧下で DMF を留去、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣に 2-プロパノールを加え 120°C に加熱してさらに一晩攪拌した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 5：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 58.0 mg (0.141 mmol) 収率 39.8%

MS (ESI, m/z) 412 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.24 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.92-4.04 (2H, m), 5.39 (1H, br), 5.50 (1H, s), 6.06 (1H, dt), 6.32 (2H, d), 7.21-7.33 (9H, m)  
実施例 59 4-(3-クロロフェニル)-2-メチルスルファニル-1, 4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3, 3-ジフェニルプロピル) ア

## ミドの合成

実施例 58 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 490 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.15 (5H, br), 2.37 (2H, br), 3.08-3.25 (2H, m), 3.73 (1H, t), 5.20 (1H, br), 5.40 (1H, s), 6.30 (1H, br), 7.09-7.33 (14H, m)

実施例 60 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-フェニル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニルプロピル)

## アミドの合成

1) 2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル) アクリルアミドの合成

3-オキソ-N-(3-フェニルプロピル) プチルアミド 1.75 g (8.00 mmol) をベンゼン 20 ml に溶解し、3,4-ジクロロベンズアルデヒド 1.40 g (8.00 mmol) とピペリジン 0.08 ml (0.80 mmol) を加え、110℃で2時間攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 3:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.87 g (4.69 mmol) 収率 62.0%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.82-1.92 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.62 (2H, t), 3.36-

3.43 (2H, m), 5.80 (1H, s), 7.11-7.29 (6H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.62 (1H, d)

2) 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-フェニル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニルプロピル) アミドの合成

2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル) アクリルアミド 100 mg (0.266 mmol) を DMF 2 ml に溶解し、ベンズアミジン塩酸塩 63.0 mg (0.400 mmol)、酢酸ナトリウム 26.0 mg (0.317 mmol) を加え、60℃で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 1：3）で精製し、表題化合物を得た。

収量 41.0 mg (0.086 mmol) 収率 32.0%

MS (ESI, m/z) 478 (M+H)<sup>+</sup>, 476 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.72-1.82 (2H, m), 2.31 (2H, t), 2.54 (2H, t), 3.20-3.32 (2H, m), 5.35 (1H, s), 5.59 (1H, s), 7.09 (2H, d), 7.19-7.30 (4H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 7.68 (2H, d), 8.01 (1H, s)

実施例 61 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-ピリジン-3-イル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニルプロピル) アミドの合成

実施例 60 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 479 (M+H)<sup>+</sup>, 477 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.59-1.69 (2H, m), 2.14 (3H, s), 3.02-3.15 (2H, m), 3.17 (2H, t), 5.68 (1H, s), 7.08-7.32 (5H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.57 (1H, d), 7.75 (1H, s), 8.16-8.20 (1H, m), 8.67 (1H, dd), 9.00 (1H, s), 9.18 (1H, s)

実施例 62 4-(3,4-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニルプロピル) アミドの合成

実施例 60 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 414 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.59 (2H, t), 2.02 (3H, s), 2.38 (2H, t), 3.03 (2H, t), 7.03-7.27 (6H, m), 7.49 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.96 (1H, s)

実施例 63 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-フェニル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

実施例 60 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 554 (M+H)<sup>+</sup>, 552 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.16-2.22 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.15-3.26 (2H, m), 3.78 (1H, t), 5.29 (1H, s), 5.54 (1H, s), 7.12-7.19 (5H, m), 7.24-7.29 (5H, m), 7.41-7.51 (5H, m), 7.66 (2H, d), 8.00 (1H, s)



実施例 6 4 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-ピリジン  
-3-イル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフ  
ェニルプロピル) アミドの合成

実施例 6 0 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 555 (M+H)<sup>+</sup>, 553 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.06-2.14 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.89-3.04 (2H, m)  
, 3.82 (1H, t), 5.69 (1H, s), 7.13-7.32 (10H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7  
.57 (1H, s), 8.17 (1H, d), 8.67 (1H, d), 9.00 (1H, s), 9.18 (1H, s)

実施例 6 5 4-(3,4-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-  
-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) ア  
ミドの合成

実施例 6 0 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 492 (M+H)<sup>+</sup>, 490 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.98-2.04 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.8  
3-2.92 (2H, m), 3.72 (1H, t), 5.75 (1H, s), 7.10-7.18 (5H, m), 7.20-7.  
29 (5H, m), 7.37 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 7.65 (1H, d), 8.11 (1H, s)

実施例 6 6 4-(3-クロロフェニル)-2-ピリジン-3-イル-1,4-  
-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) ア  
ミドの合成

実施例 5 8 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 521 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 2.10-2.20 (2H, m), 2.27 (3H, br), 3.10-3.18 (2H, m), 3.73 (1H, t), 5.26 (1H, br), 5.55 (1H, s), 7.09-7.35 (14H, m), 7.39 (1H, s), 8.02 (1H, d), 8.66 (1H, d), 8.88 (1H, t)

実施例 67 4-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-1,4-ジヒドロ  
ピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

実施例 58 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 520 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 2.12-2.20 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.10-3.21 (2H, m), 3.74 (1H, t), 5.26 (1H, br), 5.54 (1H, s), 7.10-7.30 (13H, m), 7.37-7.46 (4H, m), 7.67 (2H, d)

実施例 68 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-フェニル-1,4-ジヒドロ  
ピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アミドの合成

実施例 60 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 442 (M+H)<sup>+</sup>, 440 (M-H)<sup>-</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.19 (3H, s), 3.86-3.92 (2H, m), 5.70 (1H, s), 6.19-6.30 (2H, m), 7.42-7.38 (7H, m), 7.42-7.49 (3H, m), 7.84 (2H, d), 7.93 (1H, d), 9.01 (1H, s)

実施例 69 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-ピリジン-3-イル-1,4-ジヒドロ  
ピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アミドの合成

実施例 60 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 443 (M+H)<sup>+</sup>, 441 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.48 (3H, s), 3.82-3.87 (2H, m), 5.73 (1H, s), 6.12-6.28 (2H, m), 7.21-7.40 (9H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.94 (1H, s), 8.16 (1H, d), 8.65 (1H, d), 9.16 (1H, s), 9.20 (1H, s)

実施例 70 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-フェニル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

実施例 60 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 554 (M+H)<sup>+</sup>, 552 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.10-2.13 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.95-3.00 (2H, m), 3.84 (1H, t), 5.65 (1H, s), 7.13-7.30 (12H, m), 7.43-7.50 (4H, m), 7.77 (1H, s), 7.83 (2H, d), 9.09 (1H, s)

実施例 71 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-ピリジン-3-イル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

実施例 60 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 555 (M+H)<sup>+</sup>, 553 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.12-2.47 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.90-2.97 (2H, m), 3.83 (1H, t), 5.68 (1H, s), 7.13-7.28 (12H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.15 (1H, d), 8.65 (1H, d), 8.98 (1H, s), 9.20 (1H, s)

実施例 72 4-(3,5-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

実施例 60 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 492 (M+H)<sup>+</sup>, 490 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.06 (3H, s), 2.16-2.22 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.84-2.92 (2H, m), 3.74 (1H, t), 5.76 (1H, s), 7.12-7.25 (10H, m), 7.45 (2H, d), 7.57 (2H, d), 8.13 (1H, s)

実施例 73 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-フェニル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニルプロピル) アミドの合成

実施例 60 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 478 (M+H)<sup>+</sup>, 476 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.61-1.66 (2H, m), 2.42-2.68 (2H, m), 2.71 (3H, s), 3.09-3.16 (2H, m), 5.63 (1H, s), 7.09-7.16 (4H, m), 7.22-7.27 (4H, m), 7.42-7.49 (4H, m), 7.77-7.84 (3H, m)

実施例 74 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-ピリジン-3-イル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニルプロピル) アミドの合成

実施例 60 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 479 (M+H)<sup>+</sup>, 477 (M-H)<sup>-</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 1.60-1.70 (2H, m), 2.43-2.51 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.07-3.17 (2H, m), 5.68 (1H, s), 7.10-7.18 (3H, m), 7.23-7.29 (4H, m), 7.44-7.51 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.20 (1H, dd), 8.67 (1H, t), 9.01 (1H, d), 9.26 (1H, s)

実施例 75 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-フェニル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロベン-1-イル) アミドの合成

実施例 60 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 476 ( $M+H$ ) $^+$ , 474 ( $M-H$ ) $^-$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2.18 (3H, s), 3.84-3.89 (2H, m), 5.67 (1H, s), 6.09-6.18 (2H, m), 7.17-7.31 (6H, m), 7.40-7.49 (4H, m), 7.56 (1H, d), 7.81 (2H, d), 7.93 (1H, s), 9.04 (1H, s)

実施例 76 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-ピリジン-3-イル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロベン-1-イル) アミドの合成

実施例 60 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) 477 ( $M+H$ ) $^+$ , 475 ( $M-H$ ) $^-$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2.19 (3H, s), 3.82-3.87 (2H, m), 5.67 (1H, s), 6.11-6.19 (1H, m), 6.26 (1H, d), 7.17-7.38 (7H, m), 7.41-7.51 (4H, m), 7.83 (2H, d), 8.00 (1H, s), 8.20 (1H, dt), 8.68 (1H, dd), 9.00 (1H, d), 9.25 (1H, s)

実施例 77 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-フェニル  
-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロ  
ベン-1-イル) アミドの合成

実施例 60 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 476 (M+H)<sup>+</sup>, 474 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.18 (3H, s), 3.82-3.87 (2H, m), 5.67 (1H, s), 6.1  
1-6.19 (1H, m), 6.26 (1H, d), 7.17-7.38 (7H, m), 7.41-7.51 (4H, m), 7.  
83 (2H, d), 8.00 (1H, s), 9.11 (1H, s)

実施例 78 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-ピリジン  
-3-イル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニル  
-2-プロベン-1-イル) アミドの合成

実施例 60 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 477 (M+H)<sup>+</sup>, 475 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.17 (3H, s), 3.85-3.92 (2H, m), 5.70 (1H, s), 6.0  
9-6.18 (1H, m), 6.25 (1H, d), 7.17-7.30 (7H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 8.  
01 (1H, s), 8.17 (1H, dt), 8.66 (1H, dd), 8.98 (1H, d), 9.29 (1H, s)

実施例 79 4-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチルスルファニル-  
1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニルプロピル) ア  
ミドの合成

実施例 58 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 448 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.75 (2H, t), 2.16 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.53 (2H, t), 3.15-3.32 (2H, m), 5.25 (1H, br), 5.43 (1H, s), 6.25 (1H, br), 7.08-7.10 (2H, m), 7.17-7.29 (6H, m)

実施例 80 4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルスルファニル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) アミドの合成

実施例 58 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 524 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 2.14 (5H, br), 2.37 (3H, s), 3.16 (2H, br d), 3.77 (1H, br), 5.19 (1H, br), 5.39 (1H, s), 6.31 (1H, br), 7.14-7.28 (12H, m), 7.37-7.39 (2H, m)

実施例 81 4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルスルファニル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロペノン-1-イル) アミドの合成

実施例 58 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 446 (M+H)<sup>+</sup>

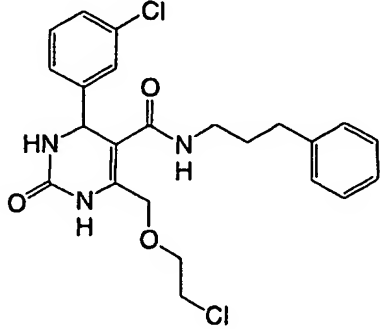
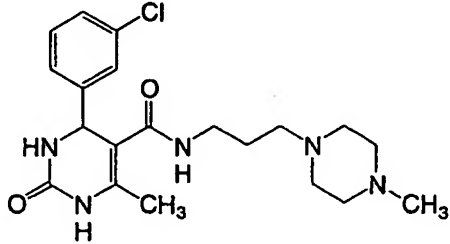
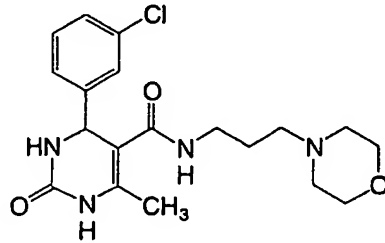
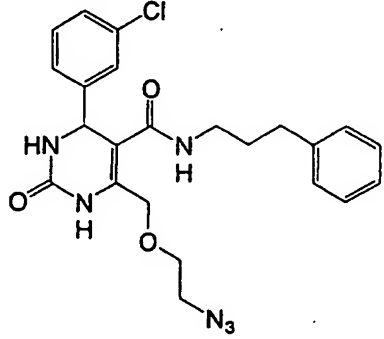
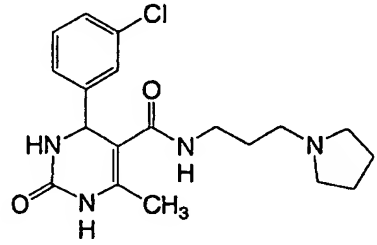
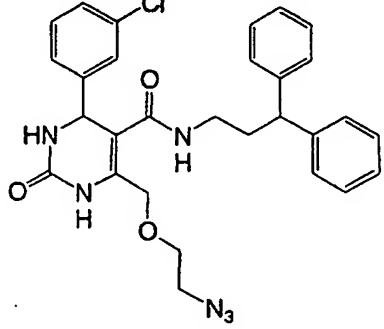
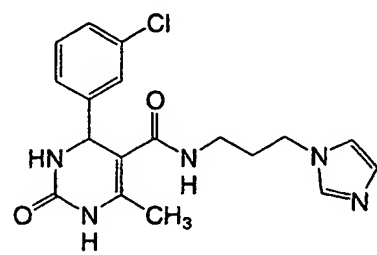
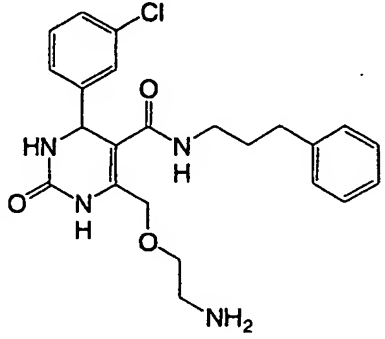
$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 2.23 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.92-4.10 (2H, m), 5.40 (1H, br), 5.50 (1H, s), 6.07 (1H, dt), 6.34 (2H, d), 7.20-7.43 (8H, m)

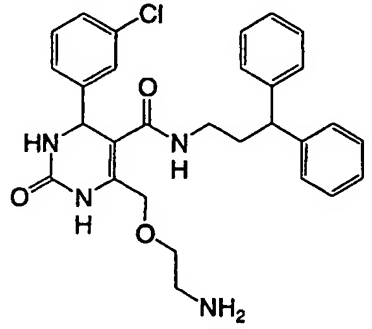
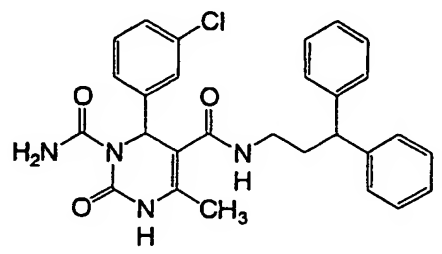
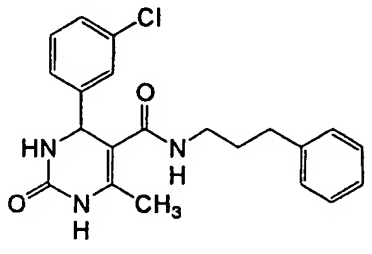
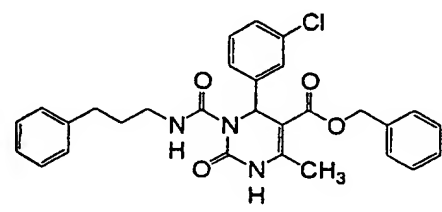
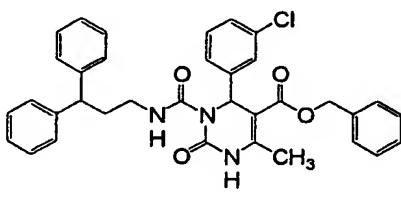
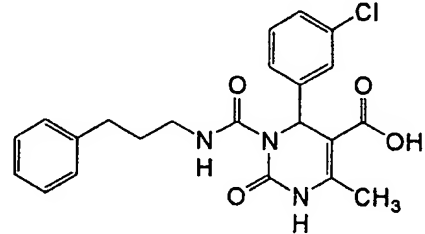
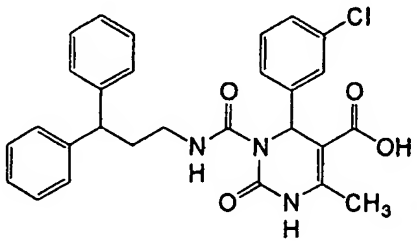
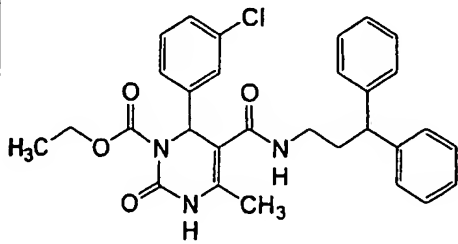
実施例 1 ~ 81 で得た化合物の構造式を下記に示す。

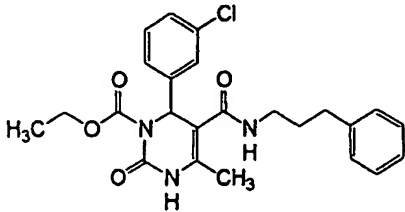
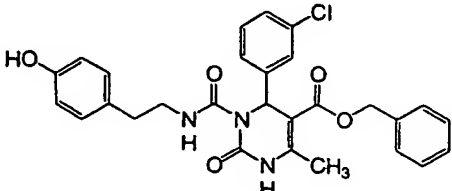
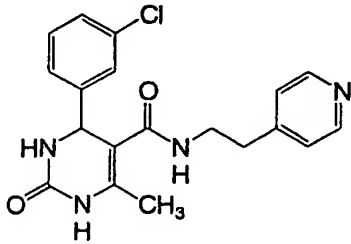
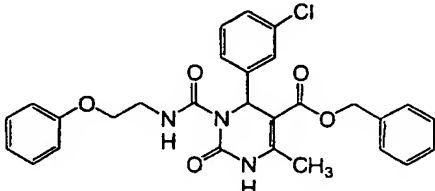
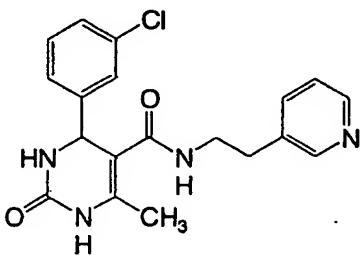
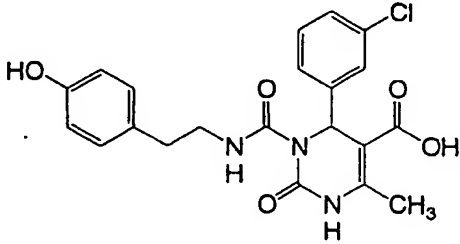
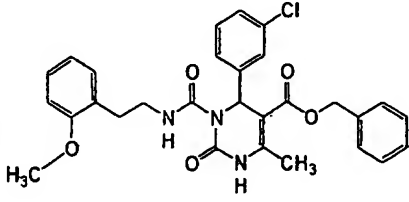
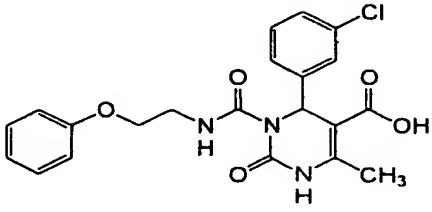
表-1

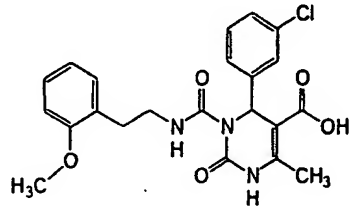
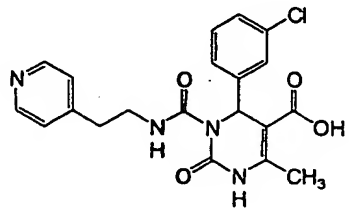
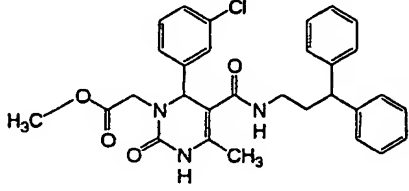
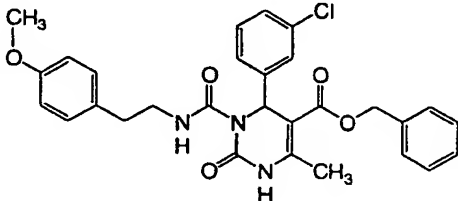
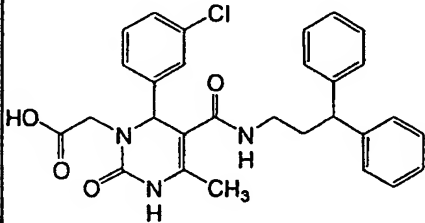
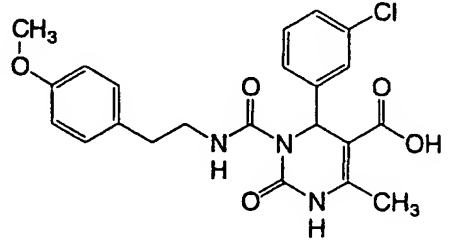
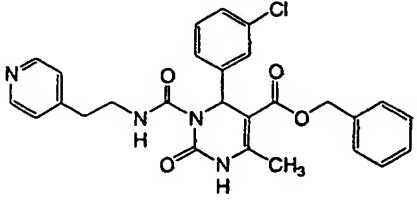
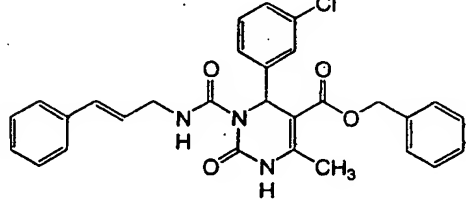
実施例	構造式	実施例	構造式
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

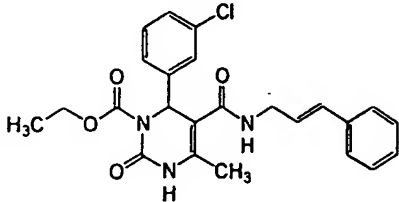
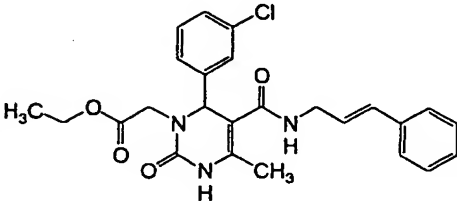
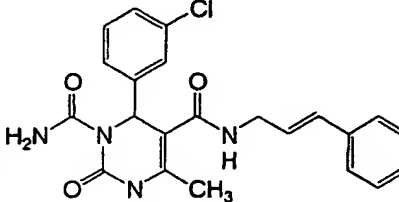
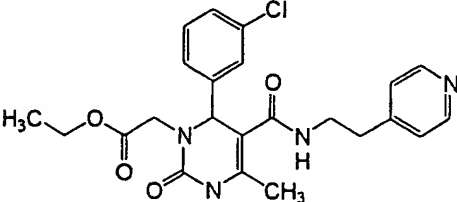
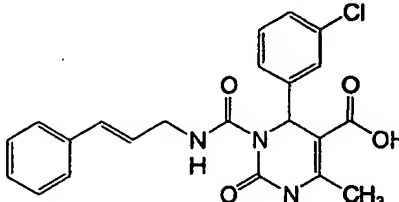
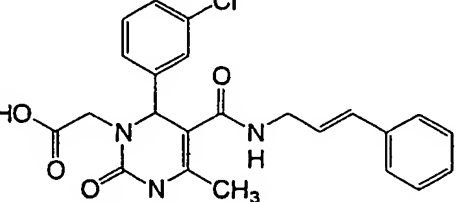
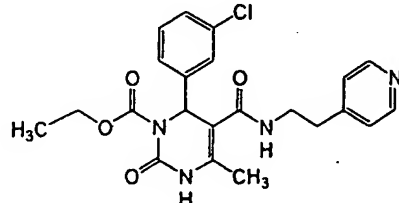
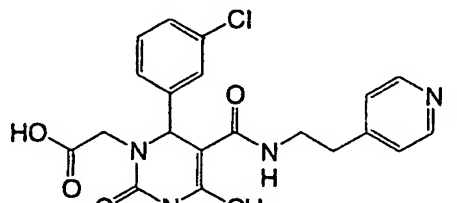


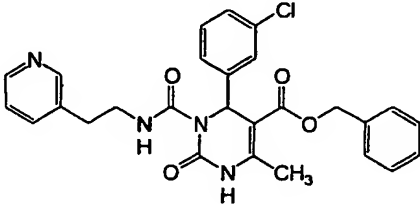
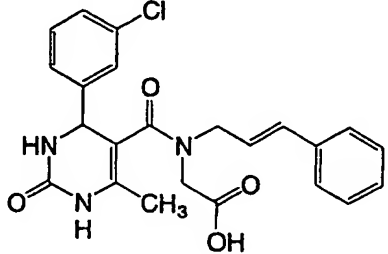
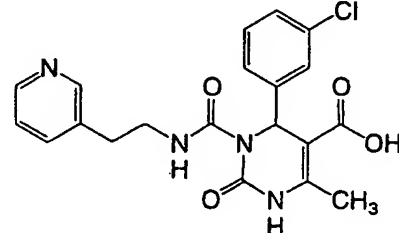
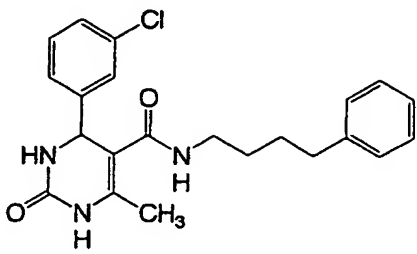
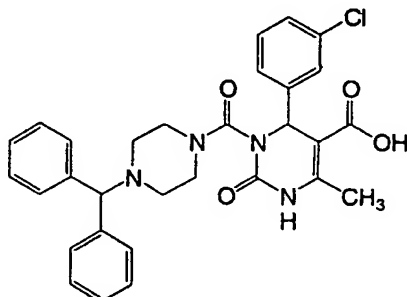
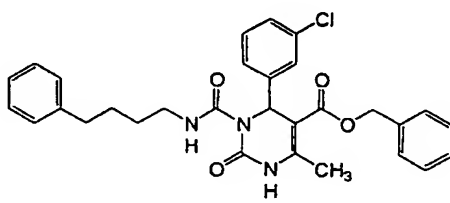
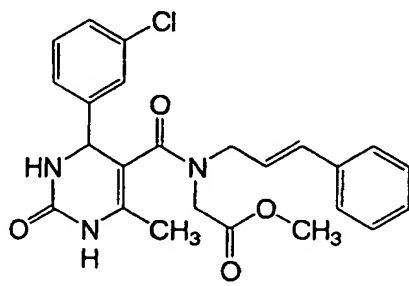
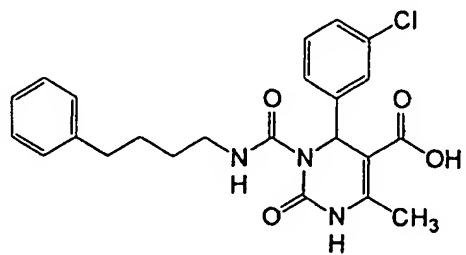
9		13	
10		14	
11		15	
12		16	

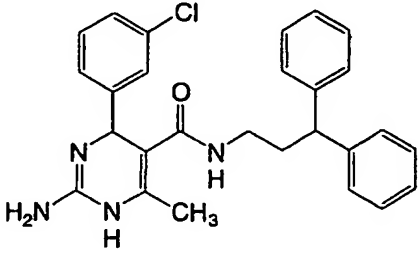
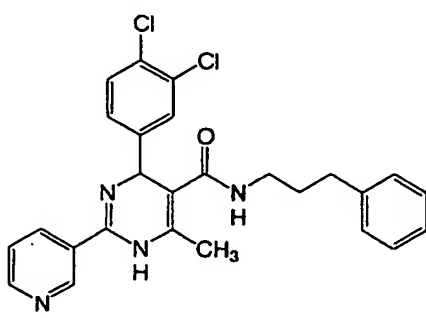
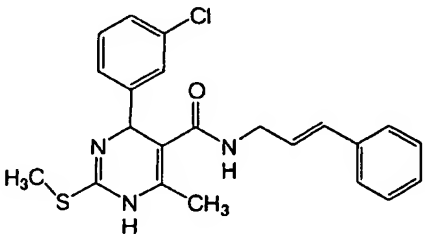
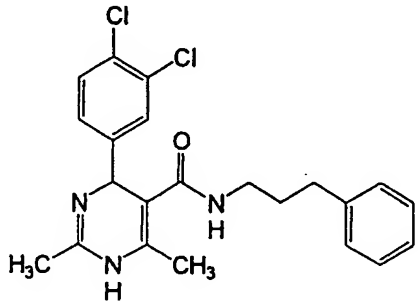
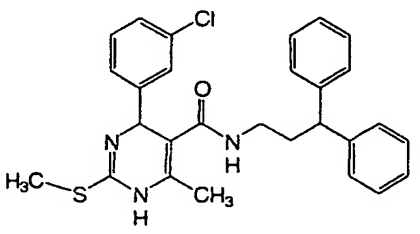
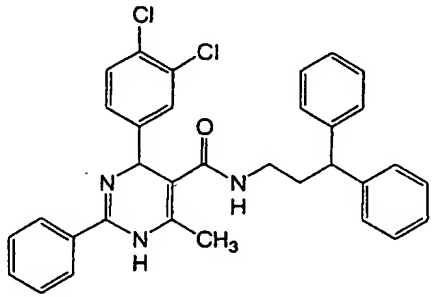
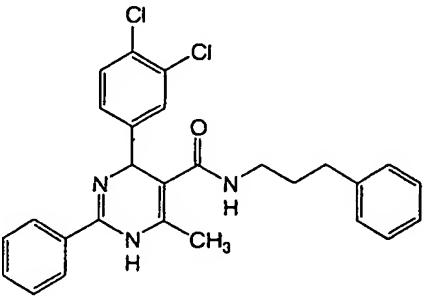
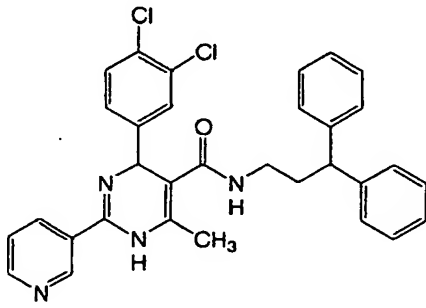
17		21	
18		22	
19		23	
20		24	

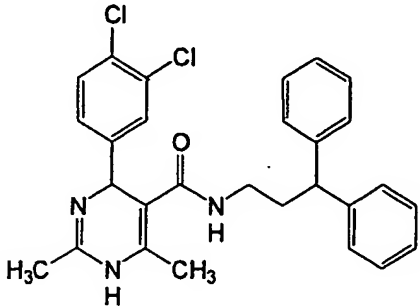
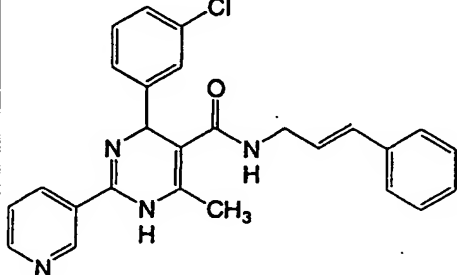
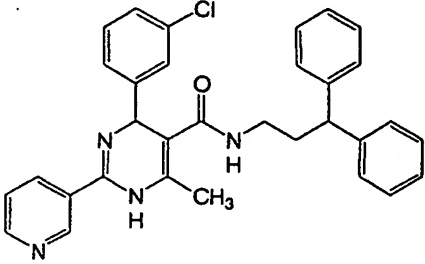
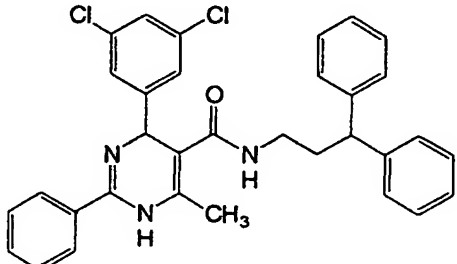
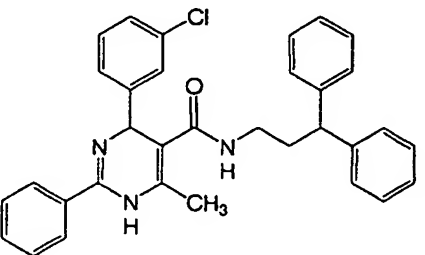
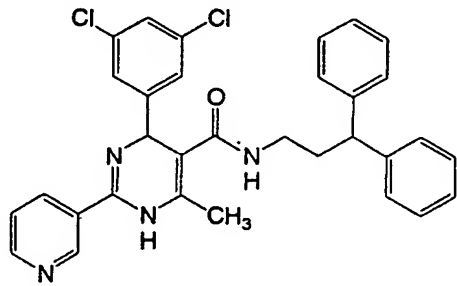
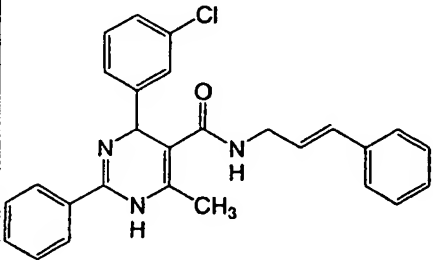
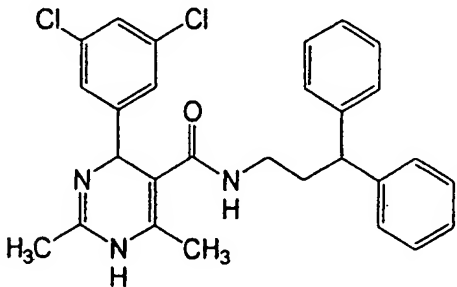
25		29	
26		30	
27		31	
28		32	

33		37	
34		38	
35		39	
36		40	

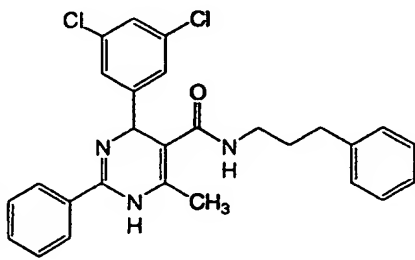
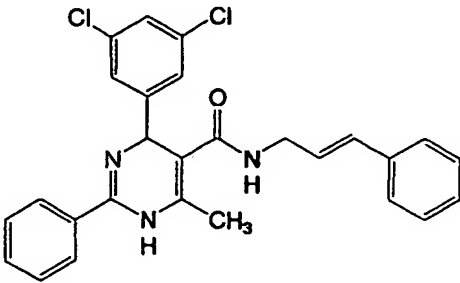
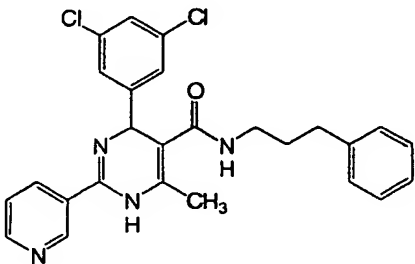
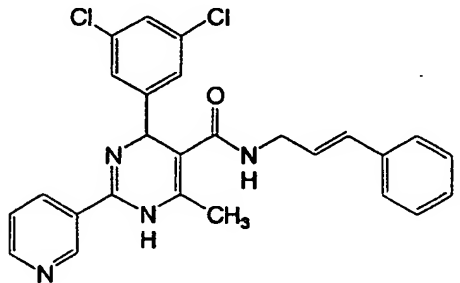
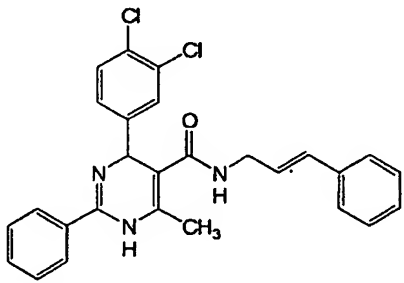
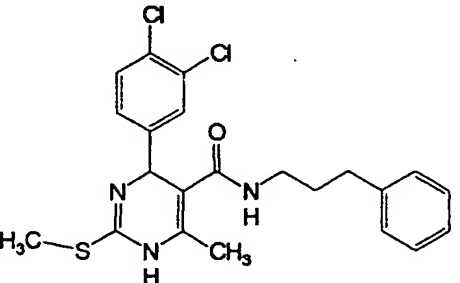
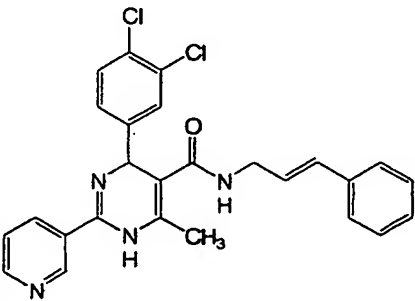
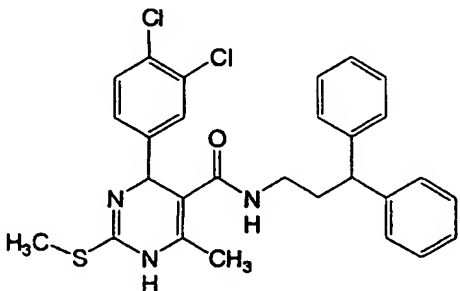
41		45	
42		46	
43		47	
44		48	

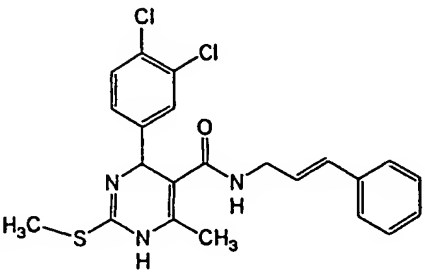
49		53	
50		54	
51		55	
52		56	

57		61	
58		62	
59		63	
60		64	

65		69	
66		70	
67		71	
68		72	



73		77	
74		78	
75		79	
76		80	

81			
----	---	--	--

(試験例) N型カルシウムチャンネル阻害活性 (蛍光色素法)

ヒト神経芽腫細胞IMR-32はATCC(American Type Culture Collection)から入手した。培地はフェノールレッド不含、アールス塩 (earle's salts supplement) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO)に2 mM L-グルタミン (GIBCO)、1mM ビルビン酸ナトリウムpH6.5 (GIBCO)、antibiotic/antimycotic混合液 (GIBCO)、10%牛胎児血清 (Cell Culture Technologies) を用いた。ポリ-D-リジン (SIGMA製) 処理、コラーゲン (COLLAGEN VI TROGEN100: コラーゲン社製) 処理、を施したガラス底面の直径35mmディッシュ (イワキガラス製) に3mlの $1 \times 10^5$ 個/mlのIMR-32細胞を播いた。2日培養後、終濃度1mMジブチルcAMP (dibutyl cAMP)、2.5  $\mu$ Mプロモデオキシウリジン (bromodeoxyuridine) (SIGMA製) を添加し、さらに10~14日培養した細胞を活性測定に用いた。上記のように調製したIMR-32細胞の培地を1mlの10  $\mu$ M fura-2/AM (同仁化学製) を含むフェノールレッド不含、アールス塩 (earle's salts supplement) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO)に置換し、25°Cで1時間インキュベートした。

次に培地をfura-2/AMを取り除いたフェノールレッド不含、アールス塩 (earle's salts supplyment) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO)に置換し37°Cで1時間インキュベートした。その後、培地をレコーディングメディウム (20mM HEPES-KOH、 115mM NaCl、 5.4mM KCl、 0.8mM MgCl<sub>2</sub>、 1.8mM CaCl<sub>2</sub>、 13.8mM D-グルコース) に置換した。N型カルシウムチャンネル阻害活性は、蛍光顕微鏡 (ニコン製) と画像解析装置ARGUS50 (浜松ホトニクス製) を用い測定解析した。すなわち 1  $\mu$ Mのニフェジピンを含有するレコーディングメディウム (20mM HEPES-KOH、 115mM NaCl、 5.4mM KCl、 0.8mM MgCl<sub>2</sub>、 1.8mM CaCl<sub>2</sub>、 13.8mM D-グルコース) をYチューブ法にて測定細胞に2分間投与還流し、その後60mM塩化カリウム含有刺激用薬剤の急速投与をYチューブ法にて急速投与した後、試験化合物を0.1、1、10  $\mu$ Mを含んだ60mM塩化カリウム含有刺激用薬剤を順次、Yチューブ法にて急速投与することによりチャンネル阻害活性を測定した。最後に1  $\mu$ MのオメガコノトキシンGVIA (ペプチド研究所製) を含んだ60mM塩化カリウム含有刺激用薬剤をYチューブ法にて急速投与することによりN型カルシウムチャンネルを100%阻害された状態とした。

#### (試験例) L型カルシウムチャンネル阻害活性

ラット摘出胸部大動脈標本のKCl 拘縮に対する弛緩反応を利用した下記に示す方法により、本発明のジヒドロピリミジン誘導体のL型カルシウムチャンネルに対する阻害活性を測定した。

##### 1) ラット摘出胸部大動脈標本の作成法

Wistar系ラットから摘出した胸部大動脈条片を用いた。血管をリング状になるように約3mm 幅で切断し、血管内皮細胞を機械的に除去した。標本をO<sub>2</sub> (95 %)及び CO<sub>2</sub> (5%) の混合ガスを通気したTyrode液 (158.3 mM NaCl, 4.0 mM KCl, 1.0

5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.42 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 10 mM NaHCO<sub>3</sub>, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 5mM Glucose) 中のストレーンゲージに懸垂し、2gの静止張力を負荷した。血管の張力はトランスデューサーを用い、張力用アンプ (EF-601G; 日本光電) により増幅してマルチペンレコーダー (理化電機工業) に記録した。実験は37°Cの条件下で実施した。

## 2) KCl拘縮に対する弛緩反応の測定

張力が安定した後に、標本槽内の栄養液をHigh K<sup>+</sup> Tyrode液 (112.3 mM NaCl, 50 mM KCl, 1.05 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.42 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 10 mM NaHCO<sub>3</sub>, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM glucose) に置換して収縮反応を得た。30分後、標本槽内をnormal Tyrode 液に置換した。再び、標本槽内を High K<sup>+</sup> Tyrode液に置換して収縮反応を観察し、最大収縮反応を得た後に試験化合物を90分間隔で10<sup>-9</sup>、10<sup>-8</sup>、10<sup>-7</sup>、10<sup>-6</sup>M になるように累積的に添加した。最大収縮反応に対する試験化合物の抑制率をL型カルシウムチャンネルに対する阻害活性の指標とした。

表3に、蛍光色素法によるN型カルシウムチャンネル阻害活性 (pIC50値) とL型カルシウムチャンネル阻害活性 (pIC50値) の測定結果を示す。pIC50値とは、試験化合物の阻害活性を表すもので、50%阻害するのに必要な薬物濃度の負の対数値を示している。

表-2

実施例	N-type 阻害 p I C 5 0	L-type 阻害 p I C 5 0
1	5. 9 0	4. 7 5
2	5. 2 3	4. 0 3
3	6. 0 5	4. 9 3
6	6. 0 1	5. 0 6

なお、実施例の化合物については、上記N型カルシウムチャンネル阻害活性の試験例において、60mM塩化カリウム含有刺激用薬剤をYチューブ法にて急速投与し、この時の細胞内カルシウム濃度変化をN型カルシウムチャンネル活性とし、次に同じ細胞に対し試験化合物を0.1、1、10 $\mu$ Mを含んだ60mM塩化カリウム含有刺激用薬剤を順次、Yチューブ法にて急速投与し、この時の細胞内カルシウム濃度変化を測定し、その阻害率から算出したN型カルシウムチャンネル阻害活性を測定した。結果を表3に示す。

表-3

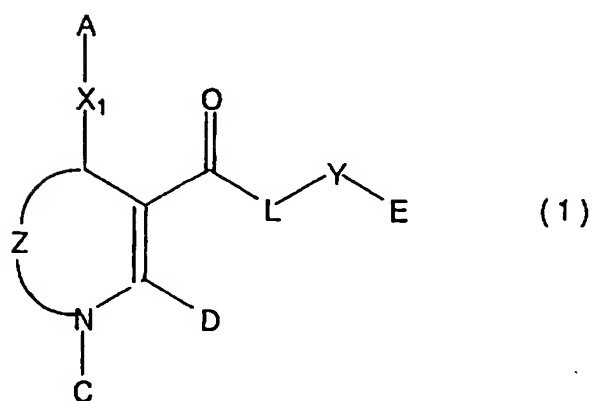
実施例	N-type 阻害 p I C 5 0	L-type 阻害 p I C 5 0
1	5. 1	4. 8
3	5. 6	5. 2
6	5. 3	5. 1
15	5. 6	5. 6
45	5. 4	5. 3
64	5. 9	5. 7
67	5. 8	5. 7
68	5. 9	5. 5
75	5. 7	5. 4

上記から明らかなの如く新規ジヒドロピリミジン誘導体は優れたN型カルシウムチャンネル阻害活性を示し、L型カルシウムチャンネルとの選択性も優れていた。

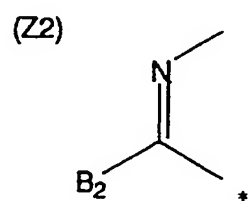
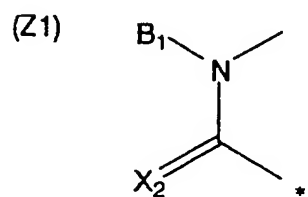
本発明の新規ジヒドロピリミジン誘導体は選択的にN型カルシウムチャンネル阻害活性を示した。従って本発明の新規ジヒドロピリミジン誘導体は脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害の改善、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患（progress neurodegenerative disease）の諸症状改善、頭部損傷による脳障害の改善、糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛および冷感の改善、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛などの種々の痛みの改善、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状の治療方法を提供するものである。

## 請求の範囲

1. 下記一般式(1)で示されるジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

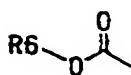


[Zは、下記一般式(Z1)又は(Z2)で表される基を表し、\*側で窒素原子と結合し、

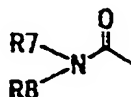


(式中、B 1 は水素原子、低級アルキル基（但し鎖中にヘテロ原子を含んでも良い。）、低級アルキルカルボニル基（但し、L が酸素原子、Y が原子間結合、E が水素原子のときに限る）、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシカルボニル低級アルキル基または下記一般式（3）又は（4）で表される基を表し、

(3)



(4)



(式中 R6～R8 は水素原子、炭素数 1～6 の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルケニル基、置換または無置換のアリール低級アルキル基、置換または無置換のアリール低級アルケニル基、置換または無置換のジアリール低級アルキル基、置換または無置換のヘテロアリール低級アルキル基、置換または無置換のヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、上記の鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。但し、R6～R8



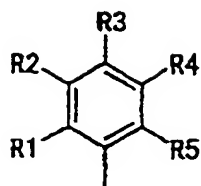
が炭素数 1～6 の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、置換または無置換のアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルケニル基、置換または無置換のアリール低級アルキル基、置換または無置換のアリール低級アルケニル基、置換または無置換のヘテロアリール低級アルキル基、置換または無置換のヘテロアリール低級アルケニル基の場合、L は酸素原子、Y は原子間結合、E は水素原子に限る。)

B 2 はアミノ基、低級アルキル基（但し鎖中にヘテロ原子を含んでも良い。）、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基を表し、

X 2 は酸素原子、硫黄原子のいずれかを表し、)

A は下記一般式 (2) で表される基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基のいずれかを表し、

(2)

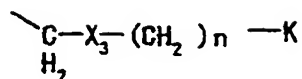


(式中R1、R2、R3、R4、R5はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルコキシ基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルケニル基、アリーール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表す。)

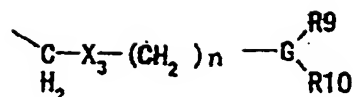
Cは水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリーール低級アルキル基、ヘテロアリーール低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基を表し、

Dは水素原子、低級アルキル基、ジメトキシメチル基、シアノ基、アリーール低級アルキル基、ヘテロアリーール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基または下記一般式(5)又は(6)で表される基を表し、

(5)



(6)

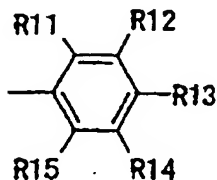


(式中X<sub>3</sub>はO、S、N-R<sub>8</sub>'を表し、nは0～6の整数を表す。式(5)中、Kは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基を表す。また式(6)中、GはN又はC-Hを表し、R<sub>8</sub>'～R<sub>10</sub>はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、R<sub>9</sub>とR<sub>10</sub>は結合して環を形成しても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。)

Eは水素原子(但し、Lが酸素原子であり、Yが原子間結合のときに限る)、下記一般式(7)で表される基、置換または無置換のヘテロアリール基、シ

クロベンチル基、シクロヘキシル基、ピロリジノン-1-イル基、ピペリジノン-1-イル基のいずれかを表し、

(7)

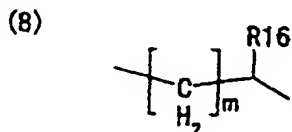


(式中R11、R12、R13、R14、R15はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルコキシ基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アロイル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、または炭素数3～8の環状の飽和炭化水素基を表すが、場合により鎖中、及び/又は、環中にヘテロ原子を含んでも良い。)

X 1 は原子間結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、

L は  $>\text{N}-\text{F}$ 、酸素原子（但し、Z が Z 1 のときに限る）のいずれかを表し（式中、F は水素原子、低級アルキル基（但し鎖中にヘテロ原子を含んでも良い。）、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシカルボニル低級アルキル基を表す）、

Y は原子間結合（但し、L が酸素原子であり、E が水素原子であるときに限る）、炭素数 1～6 の直鎖の飽和または不飽和の結合を有する炭化水素基（但し、基中にヘテロ原子を含んでもよい）或いは下記一般式（8）で表される基、



（式中 R 1 6 は水素原子、炭素数 1～6 の直鎖、置換又は無置換の分岐または環状の飽和または不飽和の結合を有する炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール

低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、 $m$ は0～5の整数を表す。

) ]

2. 式中、 $Z$ が $Z_1$ であり、 $L$ が $>N-F$ である請求項1記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

3. 式中、 $Z$ が $Z_1$ であり、 $L$ が $>N-F$ であり、 $A$ が一般式(2)で表される基、 $B_1$ が水素原子、 $X_1$ が原子間結合である請求項1記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

4. 式中、 $Z$ が $Z_1$ であり、 $L$ が $>N-F$ であり、 $A$ が一般式(2)で表される基、 $B_1$ が水素原子、 $E$ が一般式(7)で表される基、及びチオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、イミダゾール-1-イル基、 $X_1$ が原子間結合である請求項1記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

5. 式中、 $Z$ が $Z_1$ であり、 $L$ が $>N-F$ であり、 $A$ が一般式(2)で表される基、 $B_1$ 、 $C$ 及び $F$ が水素原子、 $E$ が一般式(7)で表される基、 $X_1$ が原子間結合である請求項1記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

6. 式中、 $Z$ が $Z_1$ であり、 $L$ が $>N-F$ であり、 $A$ が一般式(2)で表される基、 $B_1$ 、 $C$ 及び $F$ が水素原子、 $D$ が低級アルキル基、 $E$ が一般式(7)で

表される基、X 1 が原子間結合、Y が一般式 (8) で表される基 (但し、m は 1 ~ 4 の整数、R 1 6 は置換又は無置換のアリール基を表す。) である請求項 1 記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

7. 式中、Z が Z 1 であり、L が  $>N-F$  であり、A が一般式 (2) で表される基、B 1、C 及び F が水素原子、D が低級アルキル基、E が一般式 (7) で表される基、X 1 が原子間結合である請求項 1 記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

8. 式中、Z が Z 1 であり、L が  $>N-F$  であり、A が一般式 (2) で表される基、B 1、C 及び F が水素原子、D が一般式 (5) で表される基 (但し、式中 X 3 は酸素原子、n は 1 ~ 3 の整数)、E が一般式 (7) で表される基、X 1 が原子間結合である請求項 1 記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

9. 式中、Z が Z 1 であり、L が  $>N-F$  であり、A が一般式 (2) で表される基、B 1、C 及び F が水素原子、D が一般式 (6) で表される基 (但し、式中 X 3 は酸素原子、n は 1 ~ 3 の整数)、E が一般式 (7) で表される基、X 1 が原子間結合である請求項 1 記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

10. 式中、Z が Z 1 であり、L が  $>N-F$  であり、A が一般式 (2) で表される基、C 及び F が水素原子、B 1 が一般式 (4) で表される基、R 7 及び R 8 が水素原子、X 1 が原子間結合、X 2 が酸素原子である請求項 1 記載のジヒ

ドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

11. 式中、ZがZ1であり、Lが $>N-F$ であり、Aが一般式(2)で表される基、B1、C及びFが水素原子、Dが低級アルキル基、Eが一般式(7)で表される基、X1が原子間結合、Yが一般式(8)で表される基(但し、mは1~4の整数、R16は置換または無置換のアリール基を表す。)、または炭素数3~4の飽和、若しくは不飽和結合を有する炭化水素基である請求項1記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

12. 請求項1~11のいずれか1項記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

13. 請求項1~11のいずれか1項記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓性血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤。

14. 式中、ZがZ2であり、Lが $>N-F$ であり、Cが水素原子である請求項1記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。



15. 式中、ZがZ<sub>2</sub>であり、Lが>N-Fであり、Cが水素原子であり、Aが一般式(2)で表される基、Fが水素原子、X<sub>1</sub>が原子間結合である請求項1記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

16. 式中、ZがZ<sub>2</sub>であり、Lが>N-Fであり、Cが水素原子であり、Aが一般式(2)で表される基、Eが一般式(7)で表される基、Fが水素原子、X<sub>1</sub>が原子間結合である請求項1記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

17. 式中、ZがZ<sub>2</sub>であり、Lが>N-Fであり、Cが水素原子であり、Aが一般式(2)で表される基、Eが一般式(7)で表される基、Fが水素原子、X<sub>1</sub>が原子間結合、B<sub>2</sub>が置換又は無置換のアリール基、及び置換又は無置換のヘテロアリール基である請求項1記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

18. 式中、ZがZ<sub>2</sub>であり、Lが>N-Fであり、Cが水素原子であり、Aが一般式(2)で表される基、Dが一般式(6)で表される基(但し、式中X<sub>3</sub>は酸素原子、nは2~3の整数を表す。)、Eが一般式(7)で表される基、Fが水素原子、X<sub>1</sub>が原子間結合である請求項1記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

19. 式中、ZがZ<sub>2</sub>であり、Lが>N-Fであり、Cが水素原子であり、Aが一般式(2)で表される基、Eが一般式(7)で表される基、Fが水素原子、X<sub>1</sub>が原子間結合、Yが一般式(8)で表される基(但し、mは1~4の整

数、R 1 6は置換または無置換のアリール基を表す。)である請求項1記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

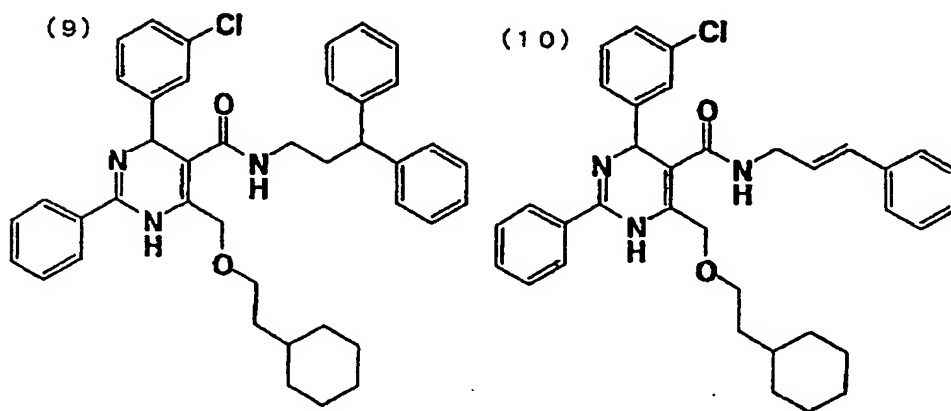
20. 式中、ZがZ 2であり、Lが>N-Fであり、Cが水素原子であり、Aが一般式(2)で表される基、Eが一般式(7)で表される基、Fが水素原子、X 1が原子間結合、Yが炭素数3~4の不飽和結合を有する炭化水素基である請求項1記載のジヒドロピリミジン誘導体とその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

21. 式中、ZがZ 2であり、Lが>N-Fであり、Cが水素原子であり、Aが一般式(2)で表される基、Dが一般式(6)で表される基(但し、式中X 3は酸素原子、nは2~3の整数、R 9とR 10は結合して環を形成しGと共に5~7員環を表す。)、Eが一般式(7)で表される基、Fが水素原子、X 1が原子間結合、Yが一般式(8)で表される基(但し、mは1~4の整数、R 1 6は置換または無置換のアリール基を表す。)、若しくは炭素数3~4の不飽和結合を有する炭化水素基である請求項1記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

22. 以下に記載の化合物(9)及び(10)で表されるジヒドロピリミジン誘導体並びにその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

4-(3-クロロフェニル)-6-[(2-シクロヘキシルエトキシ)メチル]-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-2-フェニル-1,4-ジヒドロピリミジン:化合物(9)

4-(3-クロロフェニル)-6-[(2-シクロヘキシルエトキシ)メチル]-2-フェニル-5-[(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル]-1,4-ジヒドロピリミジン：化合物(10)



23. 請求項14～22のいずれか1項記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

24. 請求項14～22のいずれか1項記載のジヒドロピリミジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤。

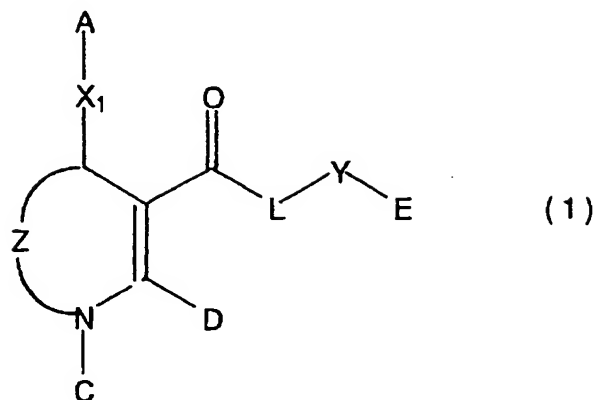
25. 請求項1～11又は請求項14～22のいずれか1項記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

26. 式中、ZがZ1であり、Lが酸素原子であり、Yが原子間結合、Eが水素原子、Aが一般式(2)で表される基、B1が一般式(4)で表される基、X1が原子間結合、X2が酸素原子である請求項1記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩。

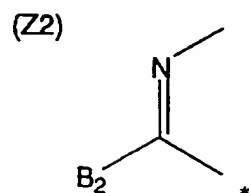
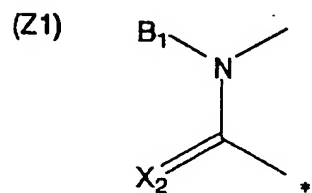
27. 請求項26記載のジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

28. 請求項26記載のジヒドロピリミジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤。

29. 下記一般式(1)で示されるジヒドロピリミジン誘導体及びその互変異性体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

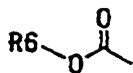


[Zは、下記一般式 (Z1) 又は (Z2) で表される基を表し、\*側で窒素原子と結合し、

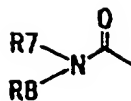


(式中、B1は水素原子、低級アルキル基(但し鎖中にヘテロ原子を含んでも良い。)、低級アルキルカルボニル基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシカルボニル低級アルキル基または下記一般式(3)又は(4)で表される基を表し、

(3)



(4)



(式中R6 ~ R8 は水素原子、炭素数1~6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、環状アルキル基(但し、基中にヘテロ原子を含んでもよい)で置換されたアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルケニル基、置換または無置換のアリール低級アルキル基、置換または無置換のアリール低級アルケニル基、置換または無置換のジアリール低級アルキル基、置換または無置換のヘテロアリール低級アルキル基、置換または無置換のヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、上記の鎖中にヘテロ原子を含んでも良い。また、R7 と R8 は一緒になって環形成しても良く、この環はヘテロ原子を含んでも良い。)

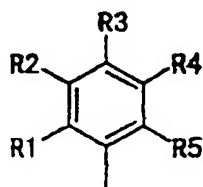
B2はアミノ基、低級アルキル基(但し鎖中にヘテロ原子を含んでも良い。)、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級ア

ルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基を表し、

X 2は酸素原子、硫黄原子のいずれかを表し、)

Aは下記一般式(2)で表される基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基のいずれかを表し、

(2)



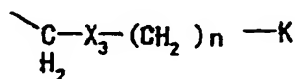
(式中R1、R2、R3、R4、R5はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルコキシ基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アル

キル基、カルボキシ低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表す。)

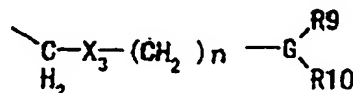
Cは水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基を表し、

Dは水素原子、低級アルキル基、ジメトキシメチル基、シアノ基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基または下記一般式(5)又は(6)で表される基を表し、

(5)



(6)



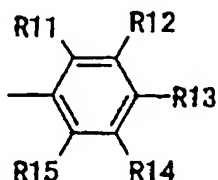
(式中X<sub>3</sub>はO、S、N-R<sub>8</sub>'を表し、nは0~6の整数を表す。式(5)中、Kは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基を表す。また式(6)中、GはN又はC-Hを表し、R<sub>8</sub>'~R<sub>10</sub>はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、炭素数1~6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル



基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、R 9とR 10は結合して環を形成しても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。)

Eは水素原子（但し、Lが酸素原子でYが原子間結合のときに限る）、下記一般式（7）で表される基、置換または無置換のヘテロアリール基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、モルホリンー1-イル基、ピロリジンー1-イル基、ピロリジノンー1-イル基、ピペリジンー1-イル基、ピペリジノンー1-イル基、ホモピペリジンー1-イル基、ホモピペラジンー1-イル基のいずれかを表し、

(7)



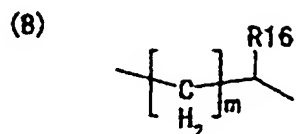
(式中R 11、R 12、R 13、R 14、R 15はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、

シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルコキシ基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アロイル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、または炭素数3～8の環状の飽和炭化水素基を表すが、場合により鎖中、及び/又は、環中にヘテロ原子を含んでも良い。)

X1は原子間結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、

Lは $>\text{N}-\text{F}$ 、酸素原子（但し、ZがZ1のときに限る）のいずれかを表し（式中、Fは水素原子、低級アルキル基（但し鎖中にヘテロ原子を含んでも良い。）、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシカルボニル低級アルキル基を表す）、

Yは原子間結合（但し、Lが酸素原子、Eが水素原子のときに限る）、炭素数1～6の直鎖の飽和または不飽和の結合を有する炭化水素基（但し、基中にヘテロ原子を含んでもよい）或いは下記一般式(8)で表される基、



(式中R 1 6は水素原子、炭素数1～6の直鎖、置換又は無置換の分岐または環状の飽和または不飽和の結合を有する炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、mは0～5の整数を表す。

) ]

30. 請求項29記載のジヒドロピリミジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04107

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D239/22, C07D239/20, C07D401/04, C07D401/12  
A61K31/505, A61K31/506, A61P25/00, A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D239/22, C07D239/20, C07D401/04, C07D401/12  
A61K31/505, A61K31/506, A61P25/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 99/1437, A1 (ASTRA AKTIEBOLAG) 14 January, 1999 (14.01.99) See implementation example; Claims & EP, 994859, A1 & US, 6057332, A	1, 12, 13, 25, 29, 30
X	WO, 99/1438, A1 (ASTRA AKTIEBOLAG) 14 January, 1999 (14.01.99) See implementation example; Claims & EP, 993450, A1	1, 12, 13, 25, 29, 30
X	KUNO, A. et al., "Stsushi Studies on cerebral protective agents. II." Chemical and Pharaceutical Bulletin; vol.40 (No.9) pp.2423-2431 (1992)	1, 14-21, 25, 26
X	CHO H. et al., "Dihydropyrimidines : Novel Calcium Antagonists with Potent and Long-Lasting Vasodilative and Antihypertensive Activity" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> ; vol.32, (No.10) pp. 2399-2406, (1989)	1, 26
X	WO, 97/17969, A1 (SYNAPTIC PHARMACEUTICAL CORPORATION), 22 May, 1997 (22.05.97),	1, 26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
14 September, 2000 (14.09.00)

Date of mailing of the international search report  
26 September, 2000 (26.09.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04107

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>See implementation example; Claims &amp; WO, 96/14846, A1 &amp; EP, 866708, A1 &amp; JP, 2000500470, A</p> <p>SADANADAM YS. et al. , "Synthesis and Biological evaluation of new 3,4-dihydro-6-methyl 5-N-methylcarbamoyl -4- (substituted phenyl 2(1H)pyrimidinones and pyrimidinethiones", <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i>; vol.27, (No.1) pp.87-92, (1992)</p>	1-11

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D239/22, C07D239/20, C07D401/04, C07D401/12  
A61K31/505, A61K31/506, A61P25/00, A61P25/28

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D239/22, C07D239/20, C07D401/04, C07D401/12  
A61K31/505, A61K31/506, A61P25/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 99/1437, A1 (ASTRA AKTIEBOLAG) 14.1月.1999 14.01.99 実施例及び請求の範囲参照。 & EP, 994859, A1 & US, 6057332, A	1, 12, 13, 25, 29, 30
X	WO, 99/1438, A1 (ASTRA AKTIEBOLAG) 14.1月.1999 14.01.99 実施例及び請求の範囲参照。 & EP, 993450, A1	1, 12, 13, 25, 29, 30
X	KUNO, A. et.al. "StsushiStudies on cerebral protective agent s. II." Chemical and Pharaceutical Bulletin;	1, 14-21, 25, 26

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.09.00

国際調査報告の発送日

26.09.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

4 P

7822

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	vol. 40 (No. 9) p2423-2431 (1992)	
X	CHO H. et.al. "Dihydropyrimidines:Novel Calcium Antagonists with Potent and Long-Lasting Vasodilative and Antihypertensive Activity" Journal of Medicinal Chemistry;vol.32 (No.10) p2399-2406 (1989)	1, 26
X	WO, 97/17969, A1 (SYNAPTIC PHARMACEUTICAL CORPORATION) 22.5月.1997 (22.05.97) 実施例及び請求の範囲参照。 & WO,96/14846, A1 & EP,866708, A1 & JP,2000500470, A	1, 26
X	SADANADAM YS. et.al. "Synthesis and Biological evaluation of new 3,4-dihydro-6-methyl 5-N-methylcarbamoyl-4-(substituted phenyl 2(1H)pyrimidinones and pyrimidinethiones" European Journal of Medicinal Chemistry;vol.27 (No.1) p87-92 (1992)	1-11